



**ThemenCheck
Medizin**

Schlafqualität

**Kann die Einnahme von Melatonin als Nahrungs-
ergänzungsmittel z. B. in Form von Tabletten,
Sprays oder Weichgummis helfen, den Schlaf zu
verbessern?**

THEMENCHECK-BERICHTSPROTOKOLL

Projekt: T24-03

Version: 1.0

Stand: 17.03.2025

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Schlafqualität: Kann die Einnahme von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel z. B. in Form von Tabletten, Sprays oder Weichgummis helfen, den Schlaf zu verbessern?

Projektnummer

T24-03

Beginn der Bearbeitung

07.11.2024

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: themencheck@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Autorinnen und Autoren

- Bitter, Kerstin, Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- Butz, Stefanie, Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- Mertz, Marcel, Institut für Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- Prince, Ilvie, Institut für Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- Neumann, Anja, Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement (EsFoMed) GmbH, Essen
- Neusser, Silke, Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement (EsFoMed) GmbH, Essen
- Ruppel, Thomas, Rechtsanwaltskanzlei Dr. jur. Dr. rer. med. Ruppel, Lübeck
- Scherer, Martin, Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- Lühmann, Dagmar, Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Schlagwörter

Melatonin, Schlafqualität, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

Keywords

Melatonin, Sleep Quality, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Hintergrund	9
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag.....	9
1.2 Medizinischer Hintergrund.....	9
1.2.1 Schlaf und Schlafstörungen	9
1.2.2 Melatonin	13
1.3 Versorgungssituation	14
1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden.....	17
2 Fragestellungen	19
3 Projektverlauf.....	20
4 Methoden.....	21
4.1 Nutzenbewertung.....	21
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	21
4.1.1.1 Population	21
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	21
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	21
4.1.1.4 Studientypen	22
4.1.1.5 Studiendauer.....	22
4.1.1.6 Publikationssprache	22
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	22
4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	23
4.1.2 Informationsbeschaffung	23
4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten...	23
4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	24
4.1.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene.....	25
4.1.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung.....	26
4.1.3 Informationsbewertung und -synthese.....	26
4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien	26
4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	27

4.1.3.3	Metaanalysen.....	27
4.1.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	28
4.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	29
4.1.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	29
4.2	Gesundheitsökonomische Bewertung	30
4.2.1	Interventionskosten.....	30
4.2.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	31
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht..	31
4.2.2.1.1	Studientypen	31
4.2.2.1.2	Publikationssprache	31
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug	31
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien.....	31
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung	32
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen	32
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	32
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese.....	32
4.3	Ethische Bewertung	33
4.3.1	Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung ethischer Aspekte	33
4.3.2	Informationsbeschaffung	34
4.3.3	Informationsaufbereitung	35
4.4	Rechtliche Bewertung	36
4.4.1	Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung rechtlicher Aspekte..	36
4.4.2	Informationsbeschaffung	36
4.4.3	Informationsdarstellung	37
4.5	Soziale Aspekte.....	37
4.6	Organisatorische Aspekte sowie Umwelt- und Klimaaspekte	39
4.6.3	Datenextraktion und Informationsaufbereitung.....	41
4.7	Domänenübergreifende Zusammenführung.....	41
5	Literatur.....	42
Anhang A	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken	48
	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten.....	48

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	23
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	30
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung.....	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EEG	Elektroenzephalographie (Messung der elektrischen Ströme des Gehirns)
EKG	Elektrokardiogramm (Messung der elektrischen Ströme des Herzens)
EMG	Elektromyographie (Messung der Muskelspannung)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EOG	Elektrookulographie (Messung der Augenbewegungen)
EU	Europäische Union
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ISI	Insomnia Severity Index (Insomnie Schweregrad Index)
ITT	Intention to Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KV	Kassenärztliche Vereinigung
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REM	Rapid eye movement (rasche Augenbewegung)
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SE	Sleep Efficiency (Schlafeffizienz)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOL	Sleep Onset Latency (Einschlaflatenz)
SÜ	systematische Übersicht

Abkürzung	Bedeutung
TST	Total Sleep Time (Gesamtschlafzeit)
WASO	Wake After Sleep Onset (Wachzeit nach dem Einschlafen)

1 Hintergrund

1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Vorschläge für diese ThemenCheck-Berichte können auf der Website des IQWiG eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und -vertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von ThemenCheck-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG veröffentlicht.

Die ThemenCheck-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die z. B. über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der ThemenCheck-Bericht über die Website des IQWiG (www.iqwig.de) zur Verfügung gestellt. Ebenso wird eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse mit dem Titel „ThemenCheck kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“ veröffentlicht.

1.2 Medizinischer Hintergrund

Die Fragestellung für den vorliegenden HTA-Bericht adressiert nicht die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit einem spezifischen Krankheitsbild, sondern fokussiert auf die Aufrechterhaltung einer physiologischen Funktion – Schlaf – durch das Nahrungsergänzungsmittel Melatonin.

1.2.1 Schlaf und Schlafstörungen

Ein erholsamer Schlaf ermöglicht dem Menschen geistige und emotionale Leistungen zu erbringen, wie z.B. Aufmerksamkeit oder die Fähigkeit Probleme zu lösen. Dagegen konnten Untersuchungen zeigen, dass Schlafentzug zu einer Vielzahl von Beeinträchtigungen führt. Aufmerksamkeit, Reaktionsvermögen und Problemlösefähigkeit sind herabgesetzt, die Personen reagieren gereizt und „dünnhäutig“. Als gut durch wissenschaftliche Untersuchungen belegt gilt die Bedeutung unseres Schlafes für die Bildung und Verfestigung von

Gedächtnisinhalten. Darüber hinaus werden dem Schlaf Regenerations- und Reorganisationsfunktionen in den Strukturen und Zellen des Gehirns zugeschrieben, z.B. hinsichtlich des Abbaus von Abfallprodukten oder der Filterung von wichtigen und unwichtigen Informationen. Neben der Bedeutung für verschiedene Hirnfunktionen, wird dem Schlaf auch eine Bedeutung im Sinne einer Erholungsfunktion für das Immunsystem, für den Stoffwechsel und für das Hormonsystem zugeschrieben [1,2].

Der Schlafbedarf von Menschen ist genetisch bedingt und variiert von 3 bis 12 Stunden pro Tag, wobei 75 % der deutschen Bevölkerung zwischen 6 und 8 Stunden pro Tag schläft [3]. Mit dem Blick auf das Individuum kann der Schlafbedarf dann als gedeckt gelten, wenn sich die Person am Tag ausgeschlafen, leistungsfähig und emotional ausgeglichen fühlt [4].

Die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus ist ein komplexer Prozess, der aktiv vom zentralen Nervensystem gesteuert wird. Eine wichtige Rolle spielt dabei der Hypothalamus und verschiedene Kerne im Hirnstamm, die über Hormone, Neurotransmitter und andere Botenstoffe miteinander sowie mit weiteren Hirnfunktionen und Regelkreisen des Organismus interagieren. Nach dem 2-Prozess-Modell hängt die Schlafregulation von zwei interagierenden Prozessen ab: erstens dem homöostatischen System, in welchem die Wachdauer das Schlafbedürfnis, den so genannten „Schlafdruck“, bestimmt. Je länger die Wachdauer, desto höher der Schlafdruck. Das zweite System, der zirkadiane Prozess, produziert periodische, sinusförmige Schwankungen körperlicher Funktionen, die etwa einem 24-Stunden-Rhythmus folgen. Das zirkadiane System wird von einer genetisch determinierten „inneren Uhr“ reguliert, die im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) im Hypothalamus lokalisiert ist. Ein maßgeblicher Stimulus für die innere Uhr ist (Tages-)Licht, welches die Bildung des schlafstimulierenden Hormons Melatonin unterdrückt. Neuere Modelle beschreiben als Gegenspieler zum „Schlafdruck“ einen vor allem von externen Faktoren bestimmten „Wachdruck“, der den Erregungs- bzw. Anspannungszustand widerspiegelt und das Einschlafverhalten beeinflusst [1].

Während des Schlafs durchläuft jeder Mensch verschiedene Schlafstadien in einer bestimmten, sich wiederholenden Abfolge. Anhand der Hirnstromkurven (EEG), Messung der Augenbewegungen (EOG) und Messung der Muskelspannung (EMG) lassen sich vier Schlafstadien beschreiben. Das Schlafstadium N1 beschreibt den Übergang vom Wachsein zum Schlafen, das Schlafstadium N2 wird als stabiler Schlaf beschrieben. Zusammengefasst werden diese beiden Schlafstadien als leichter Schlaf bezeichnet. Auf den leichten Schlaf folgt die Phase N3, der sogenannte Tiefschlaf. Das Schlafstadium R umfasst den sogenannten Rapid-Eye-Movement-Schlaf (REM-Schlaf). Der Name dieser Schlafphase resultiert dabei aus der Beobachtung von schnellen, ruckartigen Augenbewegungen der Schlafenden [5,6]. Der REM-Schlaf ist im Vergleich zum non-REM-Schlaf (Schlafstadium N1-N3) u.a. durch intensive Traumphasen mit teilweise bizarren Träumen und gleichzeitig durch eine minimale Körperspannung charakterisiert [1,2]. Der REM-Schlaf schließt einen Schlafzyklus ab. Je nach Schlafdauer durchlaufen gesunde Schläfer in einer Nacht 4-7 Schlafzyklen. Im Verlauf des

Schlafens nimmt die Länge der REM-Schlaf-Perioden zu und die Länge der Tiefschlafperioden nimmt ab. Vor allem die Tiefschlafphasen sind notwendig zum Abbau des Schlafdrucks [1].

Auch bei gesunden Schläferinnen und Schläfern treten kurze Wachphasen während des Schlafens auf, die in der Regel nicht als solche wahrgenommen werden [1].

Der Schlaf kann mittels schlafmedizinischer Untersuchungsverfahren quantitativ ausgewertet werden. Die Erfassung der Schlafstadien und Messung physiologischer Parameter während des Schlafes ist z.B. durch eine Polysomnographie möglich. Hierbei werden neben EEG, EOG und EMG auch der Herzrhythmus im Schlaf (EKG), der Sauerstoffgehalt des Blutes, die Körpertemperatur, der Atemfluss über Mund und Nase, die Körperlage, Atem- und Beinbewegungen, sowie Schnarchgeräusche erfasst. Das Verfahren dient zur Diagnostik von Schlafstörungen und wird in Schlaflaboren durchgeführt. Zu den Auswertungsparametern der Polysomnographie zählen z.B. die Gesamtschlafzeit (total sleep time, TST), d.h. die Schlafdauer abzüglich der Wachzeiten, die Einschlaf latenz (sleep onset latency, SOL), d.h. die Zeit vom Ausschalten des Lichtes bis N1, N2 bzw. N3, die Wachzeit nach Schlafbeginn (wake after sleep onset, WASO), d.h. die Summe der Wachzeiten nach dem Einschlafen, sowie die Schlaffeizienz (sleep efficiency, SE), d.h. das Verhältnis der Gesamtschlafzeit zur Liegezeit im Bett [6,7].

Die Wahrnehmung der Schlafqualität ist in erster Linie subjektiv. So kann es vorkommen, dass eine Diskrepanz zwischen physiologisch messbarem Schlaf und subjektivem Empfinden der Erholbarkeit des Schlafes besteht [5,6]. Für die klinische Beurteilung des Schlafes ist daher die subjektive Wahrnehmung des Schlafes von zentraler Bedeutung. Zur Erfassung der subjektiven Schlafqualität stehen unterschiedliche validierte Fragebögen zur Verfügung, wie z.B. der Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) oder der Insomnia Severity Index (ISI).

Schlafprobleme werden von Betroffenen als Schwierigkeiten beim Einschlafen, Schwierigkeiten durchzuschlafen oder einfach als nicht erholsamer Schlaf berichtet. Die Prävalenz von Erwerbstätigen mit Ein- und/oder Durchschlafproblemen hat in den letzten Jahren in Deutschland zugenommen [8]. Während in einer repräsentativen Befragung aus dem Jahr 2009 noch über die Hälfte (52,5 %) der Erwerbstätigen angaben, innerhalb der letzten vier Wochen keine Schlafprobleme gehabt zu haben, lag dieser Anteil im Jahr 2016 nur noch bei 21,1 % [8]. Demnach sind etwa 36 Mio. Erwerbstätige in Deutschland von Ein- und/oder Durchschlafproblemen betroffen. Die Ursachen von Schlafproblemen sind vielfältig: Neben Stress z.B. vor Prüfungen oder belastenden beruflichen Situationen, belastenden Lebensereignissen wie z.B. Verlust eines Angehörigen können auch Erkrankungen oder Krankheitssymptome wie Schmerzen oder Luftnot, Medikamente, Alkoholkonsum, Lärm oder Schichtarbeit zu Schlafproblemen führen. Maladaptive Schlafgewohnheiten wie zu lange Bettzeit oder ausgedehnte Mittagsruhen können ebenfalls zu Schlafproblemen beitragen. Oft sind diese Schlafprobleme passager und mit Wegfall der auslösenden Ursache rückläufig und

brauchen keine spezifische Behandlung [9]. Dennoch können sie zu einer Einschränkung der Lebensqualität sowie Gedächtnis- und Leistungsstörungen führen [10,11]. Betroffenen wird angeraten, durch so genannte Maßnahmen zur Schlafhygiene schlafförderliche Bedingungen herzustellen. Zur Schlafhygiene zählen sämtliche Maßnahmen und Verhaltensweisen zur Förderung eines erholsamen Schlafes, wie z.B. [4,12]:

- Regelmäßige Schlafenszeiten an allen Wochentagen,
- Vermeiden zu langer Bettzeiten,
- Schaffung einer angenehmen Schlafatmosphäre und adäquaten Umgebungstemperatur,
- Verzicht auf Alkohol, insbesondere am Abend,
- Vermeiden von Tagesschlaf,
- Vermeiden koffeinhaltiger Getränke am Nachmittag und Abend,
- Vermeiden schwer verdaulicher Mahlzeiten vor dem Schlafengehen,
- Vermeiden intensiver kognitiver oder körperlicher Aktivität vor dem Schlafengehen.

Erst wenn Schlafprobleme trotz angemessener Schlafmöglichkeit und Schlafumgebung für mindestens 4 Wochen und mindestens 3-mal pro Woche auftreten und zu Beeinträchtigungen während des Tages führen, spricht man vom Krankheitsbild einer Insomnie [9]. Tagessymptome können z.B. Reizbarkeit oder kognitive Beeinträchtigungen sein. Etwa 6-10 % der Erwachsenen in Deutschland haben eine Insomnie [3,8].

In der neuen ICD-11 wird noch zwischen akuter und chronischer Insomnie unterschieden. Während die Schlafprobleme und Tagesbeeinträchtigungen bei einer akuten Insomnie weniger als drei Monate andauern, spricht man von einer chronischen Insomnie, wenn die Beschwerden mehrmals pro Woche für mindestens drei Monate auftreten [13]. Frauen sind häufiger von chronischer Insomnie betroffen als Männer. Risikofaktoren für die Erkrankung sind zudem ein niedriger sozioökonomischer Status sowie das Vorliegen körperlicher oder psychischer Erkrankungen [8,14]. Durch die Insomnie besteht wiederum ein erhöhtes Risiko für weitere körperliche und/oder psychische Erkrankungen, insbesondere Depressionen und Angststörungen [15]. Unbehandelt nimmt eine chronische Insomnie meist einen persistierenden Verlauf [16]. Von den Insomnien abzugrenzen sind Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus (ICD-10, F51.2), bei denen der individuelle Rhythmus nicht mit dem erwünschten Schlaf-Wach-Rhythmus der Umgebung synchron ist. Bekannte Beispiele sind der „Jetlag“ nach langen, mehrere Zeitzonen überquerenden Flugreisen oder Schlafstörungen bei Schichtarbeiterinnen und Schichtarbeitern. Weitere Formen von Schlafstörungen sind z.B. die Schlafapnoe (ICD-10, G.47.3), mit Atmungsstörungen während des Schlafes, oder das Syndrom der unruhigen Beine, auch Restless-Legs-Syndrom genannt (ICD-10, G25.81).

Krankheitswertige Schlafstörungen, einschließlich Insomnie, sind nicht Gegenstand dieses Berichts.

1.2.2 Melatonin

Melatonin ist ein evolutionsgenetisch sehr altes Molekül, welches sich vermutlich in Bakterien entwickelte [17]. Sowohl Menschen und Tiere als auch Pflanzen können Melatonin bilden. Ausgangssubstanz für die Synthese ist in allen Spezies die Aminosäure L-Tryptophan, die für den Menschen essenziell ist. Während Melatonin in Pflanzen die Funktion eines Antioxidans hat, wirkt es in Säugetieren als ein Hormon, d.h. als körpereigener Botenstoff [17]. Als Hormon reguliert Melatonin beim Menschen physiologische Funktionen, die einer zirkadianen Rhythmik unterliegen, wie z.B. den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Körpertemperatur, den Blutdruck und die Glucose-Homöostase [18].

Im menschlichen Körper wird Melatonin v.a. in den Zellen der Zirbeldrüse im Gehirn gebildet. Die Synthese geschieht im Rahmen einer Signalkaskade, die mit der Lichteinstrahlung auf die Netzhaut des Auges (Retina) beginnt. Trifft Licht auf die Retina, senden photosensitive Ganglienzellen über den Tractus retinohypothalamicus ein Signal an den Nucleus suprachiasmaticus (SCN), der im Hypothalamus als zentraler Taktgeber der inneren Uhr fungiert [19]. Bei stärkerer Lichteinstrahlung wird die Melatonin-Produktion vom SCN aus über weitere Schaltstellen gehemmt, wohingegen sie in der Dämmerung angeregt wird. Physiologisch erreicht die Melatoninsekretion gegen 3 Uhr nachts ihr Maximum und fällt danach wieder ab [5].

Die Synthese von Melatonin aus L-Tryptophan erfolgt in der Zirbeldrüse Nordadrenalin-abhängig. Geschwindigkeitsbestimmend ist dabei das Enzym Arylalkylamin-N-Acetyltransferase, dessen Aktivität abhängig von den Lichtverhältnissen ist. Melatonin wird von der Zirbeldrüse direkt ins Blut und in den Liquor abgegeben und wirkt schließlich über die Melatonin-Rezeptoren MT1 und MT2, welche v.a. im SCN lokalisiert sind. Es wird davon ausgegangen, dass MT1 und MT2 an der Regulierung des zirkadianen Rhythmus und des Schlafs beteiligt sind [20]. Dies erklärt die schlafanstoßende Wirkung von Melatonin. Mit zunehmendem Alter nimmt die körpereigene Melatonin-Produktion natürlicherweise ab, worin die Entstehung von Schlafstörungen begründet liegen kann [21].

Exogen aufgenommenes Melatonin entfaltet seine Wirkung ebenfalls über die Bindung an MT1 und MT2. Die Substanz weist aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Mechanismus eine geringe Bioverfügbarkeit von ca. 15 % auf [21]. Dabei erfolgt die Metabolisierung in der Leber vor allem über CYP1A2 und CYP2C19 [20]. Dies kann Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen zur Folge haben, die ebenfalls über diese CYP-Enzyme metabolisiert werden, und dadurch zu einem reduzierten oder verstärkten Abbau von Melatonin im Körper führen. Ein Beispiel für einen solchen Interaktionspartner ist der Wirkstoff Fluvoxamin, ein

Antidepressivum aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Durch die Interaktion resultiert eine erheblich erhöhte Melatonin-Plasmakonzentration, sodass eine gleichzeitige Anwendung beider Wirkstoffe nicht empfohlen wird [22]. Die Halbwertszeit, d.h. die Zeit, in der die Plasmakonzentration auf die Hälfte des Ausgangswerts abfällt, beträgt etwa 45 Minuten bei Erwachsenen für schnell freisetzende Formulierungen mit Melatonin [23]. Retardierte Formulierungen haben eine Halbwertszeit von 3,5 bis 4 Stunden. Die Elimination der Metaboliten erfolgt über die Nieren [20]. In den Fachinformationen beschriebene häufige Nebenwirkungen von Melatonin sind Kopfschmerzen und Somnolenz, gelegentlich können z.B. Alpträume, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden oder Hautausschläge auftreten [24].

Aufgrund der Wirkung auf den Schlaf-Wach-Rhythmus wird Melatonin als Schlafmittel vermarktet.

1.3 Versorgungssituation

In Deutschland existiert derzeit eine parallele Vermarktung von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel und als Arzneimittel, d.h. einerseits ist es als Nahrungsergänzungsmittel für Verbraucherinnen und Verbraucher frei verfügbar, z.B. in (Online-)Apotheken, (Online-)Drogeriemärkten und Drogerieabteilungen von Supermärkten, und andererseits als Arzneimittel von Patientinnen und Patienten nur durch Vorlage einer ärztlichen Verordnung erhältlich.

Nahrungsergänzungsmittel sind definiert als Lebensmittel, die zusätzlich zur allgemeinen Ernährung verzehrt werden können, um dem Körper Vitamine, Mineralstoffe oder andere Nährstoffe in konzentrierter Form zuzuführen, womit eine ernährungsspezifische oder physiologische Wirkung verbunden wird [25]. Die Zulässigkeit der Vermarktung von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel begründen Hersteller damit, dass Melatonin auch in Lebensmitteln enthalten ist [26].

Arzneimittel hingegen sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, deren Anwendung beim Menschen als Mittel zur Heilung, Linderung oder Verhütung von Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt ist („Präsentationsarzneimittel“), zur Wiederherstellung, Korrektur oder Beeinflussung physiologischer Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung („Funktionsarzneimittel“) oder zur Erstellung einer medizinischen Diagnose [27].

Demnach unterscheiden sich Nahrungsergänzungsmittel und Arzneimittel einerseits durch die Zweckbestimmung ihrer Anwendung und andererseits durch ihre Funktion. Das Vorliegen einer „pharmakologischen Wirkung“, worunter die Wechselwirkung eines Stoffes mit zellulären Strukturen oder körpereigenen Substanzen verstanden wird, gilt als alleiniges Merkmal als nicht hinreichend für eine Abgrenzung von Arznei- zu Lebensmitteln [28].

Entscheidend ist, ob die Substanz zusätzlich die menschlichen physiologischen Funktionen wiederherstellt, korrigiert oder beeinflusst – dann wäre sie ein Arzneimittel, oder ob sie der Aufrechterhaltung dieser Funktionen dient und damit als Lebensmittel einzustufen ist [28]. Zusätzlich spielt bei der Beurteilung durch Gerichte auch die „Erheblichkeitsschwelle“ eine entscheidende Rolle. Demnach ist ein Produkt nicht als Arzneimittel einzustufen, wenn die Wirkungen zwar klar beschrieben sind, diese aber nicht über diejenigen eines in angemessener Menge verzehrten Lebensmittels hinausgehen [29].

Für eine verlässliche Bestimmung der Gehalte an Melatonin in Lebensmitteln wird derzeit von einer unabhängigen Gemeinsamen Expertenkommission, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) gegründet wurde, eine geeignete Analysemethode erarbeitet [30].

Die Abgrenzungsentscheidungen zwischen Arznei- und Lebensmitteln des BfArM basieren auf einer Einzelfallbetrachtung, die die verschiedenen Merkmale des jeweiligen Produktes berücksichtigen [31]. Das BfArM und das BVL haben Melatonin 1996 dosisunabhängig als Arzneimittel eingestuft [32]. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat im September 2024 darauf hingewiesen, dass bei der Verwendung von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel gesundheitliche Beeinträchtigungen auftreten können [33]. In Deutschland unterliegt Melatonin als Arzneimittel der Verschreibungspflicht [34].

Melatonin als Arzneimittel

Für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ist ein Zulassungsverfahren notwendig, in dem die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutische Qualität behördlich geprüft wird. Wenn die vom Hersteller eingereichten Studien zeigen, dass der Nutzen die Risiken überwiegt, erfolgt die Zulassung. Eine Arzneimittelzulassung wird immer für ein bestimmtes Anwendungsgebiet erteilt [35].

In Deutschland sind Arzneimittel mit Melatonin derzeit (Stand Dezember 2024) für folgende Anwendungsgebiete zugelassen:

- Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patientinnen und Patienten ab 55 Jahren [22]
- Zur Kurzzeitbehandlung von Jetlag bei Erwachsenen [24,36]
- Zur Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis 17 Jahren mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren [24,36-38]
- Zur Behandlung von Schlafstörungen (Insomnie) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) und/oder neurogenetischen

Störungen mit abweichender diurnaler Melatonin-Sekretion und/oder nächtlichem Erwachen, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren [39]

Verfügbare Darreichungsformen von Melatonin als Arzneimittel sind Tabletten, Retard-tabletten und Lösungen zum Einnehmen. Die Wirkstärken der (Retard-)Tabletten reichen von 0,5 mg bis 5 mg je abgeteilter Darreichungsform.

Die Verordnungen von Melatonin haben in den letzten Jahren im Vergleich zum Vorjahr stets zugenommen, auch aufgrund der Ausweitung der Anwendungsgebiete [40-44]. Arzneimittel mit Melatonin zur Behandlung der Insomnie in den zugelassenen Anwendungsgebieten können zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden. Melatonin zur Behandlung eines Jetlags wird den sogenannten Lifestyle-Arzneimitteln zugeordnet und kann damit in diesem Anwendungsgebiet nicht zulasten der GKV verordnet werden [45].

Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel

In den letzten Jahren ist ein zunehmendes Angebot an Nahrungsergänzungsmitteln mit Melatonin im Einzelhandel zu beobachten [33].

Nahrungsergänzungsmittel unterliegen in Deutschland und der EU lebensmittelrechtlichen Bestimmungen. Demnach gibt es für sie - anders als bei Arzneimitteln - kein behördliches Zulassungsverfahren. Vor oder zeitgleich mit dem Inverkehrbringen eines Produktes erfolgt eine Anzeige beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Dementsprechend liegt die Sicherheit der Produkte in der Verantwortung des Inverkehrbringers. Die Überwachung der Verkehrsfähigkeit der sich auf dem deutschen Markt befindlichen Produkte obliegt den jeweiligen Lebensmittelüberwachungsbehörden der einzelnen Bundesländer [46].

Nahrungsergänzungsmittel werben häufig damit, dass ein Zusammenhang zwischen dem Produkt oder einem seiner Bestandteile und der Gesundheit der Verbraucherin bzw. des Verbrauchers besteht. Solche Angaben werden als „gesundheitsbezogene Angaben“ („Health Claims“) bezeichnet. Die Zulässigkeit der Verwendung gesundheitsbezogener Angaben ist in den EU-Mitgliedsstaaten über die Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 („Health Claims – Verordnung“) geregelt.

Für Melatonin in Nahrungsergänzungsmitteln sind folgende gesundheitsbezogene Angaben zulässig:

- „Melatonin trägt dazu bei, die Einschlafzeit zu verkürzen“, sofern 1 mg Melatonin je angegebener Portion enthalten ist und darüber unterrichtet wird, dass diese Portion kurz vor dem Schlafengehen aufgenommen wird [47].

- „Melatonin trägt zur Linderung der subjektiven Jetlag-Empfindung bei“, sofern mindestens 0,5 mg Melatonin je angegebener Portion enthalten ist und darüber unterrichtet wird, dass sich die positive Wirkung einstellt, wenn am ersten Reisetag kurz vor dem Schlafengehen sowie an den ersten Tagen nach Ankunft am Zielort mindestens 0,5 mg aufgenommen werden [47].

Auf dem Markt befinden sich Produkte mit unterschiedlichen Mengen an Melatonin je abgegebener Portion. Diese Mengen bewegen sich in der Regel im gleichen Bereich wie die Dosierungsbereiche von Arzneimitteln mit Melatonin (0,5 bis 5 mg). Eine Unterscheidung zwischen Nahrungsergänzungsmitteln und Arzneimitteln ist daher nicht über die Menge an Melatonin pro abgegebene Portion möglich. Nahrungsergänzungsmittel sind nicht zulasten der GKV verordnungsfähig.

Das Spektrum an Darreichungsformen von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel geht weit über das von Arzneimitteln mit Melatonin hinaus und umfasst neben (Retard-)Tabletten und Lösungen beispielsweise auch Sprays, Weichgummis, Heißgetränke, Direktgranulate, Schmelztabletten und Zungenstreifen. Dabei hat das Produktspektrum in den letzten Jahren, insbesondere seit dem Jahr 2020 zugenommen [33]. Produkte sind sowohl für Erwachsene als auch für Kinder verfügbar.

Laut dem Verbrauchermonitor des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR-Verbrauchermonitor) hat bereits mehr als die Hälfte der Deutschen von melatoninhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln gehört [48]. Werbeaktivitäten finden seitens der Hersteller z.B. in Form von Fernsehwerbungen statt, aber auch von Privatpersonen oder Personen des öffentlichen Lebens über soziale Medien. Beispielsweise wird in sozialen Medien von Eltern für die Gabe von Melatonin an Kinder geworben [49].

Menschen mit Insomnie nehmen häufig keine ärztliche Hilfe in Anspruch. Ein möglicher Grund ist, dass Schlafprobleme als Alltagsbeschwerde angesehen und damit verharmlost werden [8]. Folglich ist davon auszugehen, dass Menschen, die Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel erwerben, sowohl von gelegentlichen Ein- und Durchschlafproblemen betroffen sein können, als auch von Symptomen, die den Diagnosekriterien einer Insomnie entsprechen. Daher raten z.B. die Stellungnahme des BfR [33], Verbraucherzentralen [50] oder an medizinische Laien adressierte Beratungsangebote [51] potenziellen Verbraucherinnen und Verbrauchern, insbesondere wenn sie bereits weitere Medikamente einnehmen, sich vor Anwendung von melatoninhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln ärztlich bzw. in der Apotheke beraten zu lassen.

1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden

Die Themenvorschlagende berichtet, dass Hersteller von Melatonin-Präparaten zur Anwendung bei Schlafstörungen hohe Umsätze erzielen würden. Sie fragt sich, ob

freiverkäufliche melatoninhaltige Produkte Verbraucherinnen und Verbrauchern wirklich helfen und eine regelmäßige Einnahme positive Auswirkungen auf den Schlaf hat.

2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Einnahme von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel im Vergleich zu keiner Einnahme oder der Anwendung allgemeiner Schlafhygiene-Maßnahmen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit subjektiv wahrgenommenem nicht erholsamen Schlaf hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) und die Bewertung der Kosteneffektivität,
- die ethische und rechtliche Bewertung des Angebots und der Einnahme von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel, v.a. im Vergleich zu Melatonin als verschreibungspflichtiges Arzneimittel, und seiner Verwendung auch bei Jugendlichen und Kindern, sowie
- die Aufarbeitung sozialer und organisatorischer Aspekte, die mit dem Angebot und der Einnahme von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel durch Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit subjektiv wahrgenommenem, nicht erholsamem Schlaf verbunden sind.

3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2022 bis Juli 2023 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema Schlafqualität: Kann die Einnahme von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel z. B. in Form von Tabletten, Sprays oder Weichgummis helfen, den Schlaf zu verbessern? für die Erstellung eines ThemenCheck-Berichts ausgewählt.

Die Erstellung des ThemenCheck-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines ThemenCheck-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst das vorliegende Berichtsprotokoll.

Um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck zu gewinnen, wie Verbraucherinnen und Verbraucher Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel anwenden, welche Erfahrungen sie mit der Anwendung gemacht haben und was sie sich von der Anwendung erhoffen, werden von den Autorinnen und Autoren des Berichts Betroffene eingebunden.

Auf Basis des vorliegenden Berichtsprotokolls erstellen die beauftragten Wissenschaftler unter Anwendung der Methodik des IQWiG einen vorläufigen ThemenCheck-Bericht. Vor der Veröffentlichung wird ein Review des vorläufigen Berichts durch eine nicht projektbeteiligte Person durchgeführt. Der vorläufige Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den ThemenCheck-Bericht. Dieser wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende ThemenCheck-Bericht mit dem Herausgeberkommentar sowie eine allgemein verständliche Version (ThemenCheck kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt), werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen Bericht veröffentlicht.

4 Methoden

Dieser ThemenCheck-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [52] erstellt.

4.1 Nutzenbewertung

4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1.1 Population

In den ThemenCheck-Bericht werden Studien mit Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ohne diagnostizierte Schlafstörung, mit subjektiv wahrgenommenem nicht erholsamen Schlaf aufgenommen.

Ausgeschlossen werden Studien, in denen eine ärztlich diagnostizierte Schlafstörung oder eine Symptomatik, die den Diagnosekriterien einer Schlafstörung gemäß der (inter-)nationalen Klassifikationssysteme (ICD-10, DSM-V) entspricht, zu den Einschlusskriterien gehört. Darunter fallen auch Studien, die die Wirksamkeit von Melatonin in den in Deutschland zugelassenen Indikationsgebieten untersuchen.

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention ist die Einnahme von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel in allen Dosierungen und Darreichungsformen, ohne Kombination mit weiteren Nahrungsergänzungsmitteln oder pflanzlichen Inhalts-/Wirkstoffen. Das Melatonin wird einmalig, intermittierend oder längerfristig eingenommen. Die Einnahme von Melatonin stellt neben ggf. Schlafhygiene-Maßnahmen die einzige Intervention zur Erreichung eines erholsameren Schlafs dar, d.h. es erfolgt keine parallele therapeutische Maßnahme zur Förderung des Schlafes.

Als Vergleichsintervention gilt entweder die Behandlung mit einer inaktiven Kontrolle (Placebo) und/oder die Empfehlung von Maßnahmen zur allgemeinen Schlafhygiene. Unter diesen Maßnahmen werden die Schaffung einer angenehmen Schlafumgebung und die Etablierung schlaffördernder Gewohnheiten sowie regelmäßiger Schlafenszeiten verstanden (siehe Abschnitt 1.2.1.).

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Symptomatik, wie
 - subjektive Schlafqualität
 - wahrgenommene Erholung, Ausgeruhtheit

- Tagesmüdigkeit
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Aktivitäten des täglichen Lebens
- sozialmedizinische Endpunkte, wie z.B.
 - Arbeitsfähigkeit
- unerwünschte Ereignisse, wie z. B.
 - Schwindel
 - Stürze
 - Schläfrigkeit am Folgetag

Ergänzend werden objektive Schlafparameter (z.B. erhoben mittels Polysomnographie oder Aktigraphie) sowie die Zufriedenheit der Verbraucherinnen und Verbraucher mit der Anwendung betrachtet. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben.

4.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle in 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden ThemenCheck-Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	Erwachsene, Jugendliche und Kinder ohne diagnostizierte Schlafstörung, mit subjektiv wahrgenommenem nicht erholsamen Schlaf (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1).
EN2	Prüfintervention: Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel, ggf. zusammen mit Schlafhygiene-Maßnahmen, jedoch ohne parallele therapeutische Maßnahmen zur Förderung des Schlafes und ohne Kombination mit weiteren Nahrungsergänzungsmitteln oder Zutaten aus Arzneipflanzen (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2).
EN3	Vergleichsintervention: Inaktive Kontrolle (z. B. Placebo) und/oder Maßnahmen zur allgemeinen Schlafhygiene (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	Randomisierte kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN7	Vollpublikation verfügbar ^a
^a Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [53], oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [54], genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EN: Einschlusskriterium Nutzenbewertung; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use;	

4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Probandinnen und Probanden diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Probandinnen und Probanden vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Probandinnen und Probanden vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.1.2 Informationsbeschaffung

4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des ThemenCheck-Berichtsprotokolls erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 21.10.2024 (Medline via Pubmed) und 15.11.2024 (HTA-Database, NICE, AHRQ) statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien bzw. Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des ThemenCheck-Berichtsprotokolls anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.1.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE

- Embase
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
 - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register
 - Clinical Trials Information System

Aufgrund der separaten Suchen in ClinicalTrials.gov und im EU Clinical Trials Registry, werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieser beiden Register entfernt.

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen ThemenCheck-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

4.1.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die MEDLINE Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [55] sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase Suche werden MEDLINE Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Suche Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

4.1.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.1.3 Informationsbewertung und -synthese

4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.1.3.3 bis 4.1.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Probandinnen und Probanden basieren, das heißt, wenn der Anteil der Probandinnen und Probanden die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Probandinnen und Probanden zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

4.1.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [56] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.3.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest

zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools.

Wenn das Vorhandensein von Heterogenität nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann, wird für die Gesamteffektschätzung ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Dabei erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Knapp-Hartung-Verfahrens. Ist das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung schmäler als das Konfidenzintervall nach DerSimonian-Laird, wird die Knapp-Hartung-Schätzung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Ansonsten wird die Schätzung ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur betrachtet. Die Schätzung des Heterogenitätsparameters erfolgt nach Paule-Mandel [57]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt mit Konfidenzintervall im Forest Plot dargestellt, wenn die Schätzung informativ ist, also z. B. das Konfidenzintervall des gepoolten Effekts vollständig in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Zusätzlich wird ggf. zur Darstellung der Heterogenität das Prädiktionsintervall angegeben.

In Situationen, in denen die Schätzung von Knapp-Hartung nicht informativ ist oder bei statistisch nachgewiesener Heterogenität, ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll. In diesen Fällen erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Bei 4 oder mehr Studien wird hierzu das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

Da die Heterogenität im Fall sehr weniger (2 bis 4) Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wird im Fall von 2 Studien aus pragmatischen Gründen ein Modell mit festem Effekt verwendet, sofern keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Im Fall von mehr als 2 Studien muss die Anwendung eines Modells mit festem Effekt explizit begründet werden. Ist die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) informativ, so wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird zusätzlich geprüft, ob das DerSimonian-Laird-Verfahren ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian-Laird nicht statistisch signifikant, wird die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) verwendet. Ist die Schätzung nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht informativ, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst.

4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die bspw. durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen

beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.1.3.6).

4.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Bspw. kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Personen eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.1.3.6).

4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse

randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				konkludente Effekte ^a		
			Metaanalyse statistisch signifikant	deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [52])						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

4.2.1 Interventionskosten

Gegenstand des vorliegenden Themencheck HTA Berichts ist die Anwendung von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel. Daher werden die Interventionskosten für die Einnahme von Melatonin ermittelt, welches als Nahrungsergänzungsmittel vermarktet wird. Die Vergleichsinterventionen stellen die Behandlung mit einer inaktiven Kontrolle (Placebo) oder das Einhalten von Maßnahmen zur allgemeinen Schlafhygiene (etwa Etablierung schlaffördernder Gewohnheiten) dar. Die Ressourcenverbräuche für die Vergleichsinterventionen lassen sich nicht strukturiert bewerten und werden somit nicht dargestellt.

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüflintervention erforderlich sind. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, z. B. aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem

Diagnosis-Related-Groups(DRG)-Katalog, der Lauer Taxe oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Sofern notwendig, werden alternative Vorgehensweisen zur Bestimmung der Interventionskosten transparent dargestellt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Verbraucherin bzw. Verbraucher und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten sowie Zuzahlungen werden getrennt ausgewiesen.

4.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

4.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [58], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne). Werden diese Studientypen im Rahmen der Recherche nicht identifiziert, erfolgt der Einschluss vergleichender gesundheitsökonomischer Studien mit einer Aussage zu den Kosten der Prüfintervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen.

4.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.2.2.1.3 Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

4.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 1 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EÖ: Einschlusskriterien ökonomische Bewertung	

4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - HTA Database

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen ThemenCheck-Bericht

4.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

4.2.2.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung der Berichtsqualität

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022-Statement) [59].

Bewertung der Übertragbarkeit

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [60].

4.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese

Es werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen. Ergänzend können auch

vergleichende gesundheitsökonomische Studien mit Aussagen ausschließlich zu den Kosten der Prüfintervention und Vergleichsintervention betrachtet werden.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität bzw. der in den Studien berichteten Kosten und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im ThemenCheck-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

4.3 Ethische Bewertung

4.3.1 Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung ethischer Aspekte

Die Bearbeitung der ethischen Aspekte zielt darauf ab, die Frage zu beantworten, wie a) das Angebot und b) die Einnahme von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit subjektiv wahrgenommenem, nicht erholsamem Schlaf ethisch zu bewerten sind. Dies schließt die Berücksichtigung von möglichen ethischen Bedenken mit ein, die auch dann bestehen können, wenn ein positiver Nutznachweis vorliegen würde (so bspw. die Verabreichung von Melatonin durch Eltern an ihre Kinder ohne Indikationsstellung und unter Umständen mit nur eigennütziger Intention oder professionsethische Konflikte von Ärztinnen und Ärzten angesichts des Angebots von Nahrungsergänzungsmittels mit Melatonin).

Die ethische Bewertung erfolgt vor dem Hintergrund der Informationen aller Domänen des HTA-Berichts (Nutzen- und gesundheitsökonomische Bewertung, rechtliche Bewertung sowie Bearbeitung sozialer und organisatorischer Aspekte). Falls erforderlich, werden Divergenzen zwischen den ethischen und rechtlichen normativen Schlussfolgerungen [61] separat diskutiert.

Für die Bearbeitung der ethischen Aspekte wird methodisch einem *Prinzipienansatz* gefolgt. Inhaltlich werden die Prinzipien (Wohltun, Nichtschaden, Gemeinwohlorientierung, Effizienz, Verhältnismäßigkeit, Respekt vor der Autonomie, Gerechtigkeit) über das Public Health Ethik-Rahmengerüst von Kahrass und Mertz (2021) bestimmt [62], dem ein Prinzip zur Abdeckung umweltethischer Aspekte hinzugefügt wird; bei Bedarf werden weitere Prinzipien, z.B. anhand des Hofmannschen Fragenkatalogs [63], ergänzt. Gemäß dem Hofmannschen Fragekatalog werden auch die Folgen des HTA-Berichts berücksichtigt, wodurch mögliche ethische Aspekte des HTA-Berichts selbst (wie durch die Veröffentlichung, Disseminierung oder Implementierung der Ergebnisse) berücksichtigt werden können.

Anhand von recherchierter Fachliteratur und eigener theoretischer Reflexion werden Prinzipien spezifiziert und Konflikte zwischen Prinzipien (= ethische Aspekte) herausgearbeitet, die für das Angebot von oder die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit Melatonin bedeutsam sind. Die Spezifizierungen bzw. Aspekte ermöglichen es, die empirischen Ergebnisse (Nutzenbewertung, gesundheitsökonomische Bewertung, soziale und organisatorische Aspekte) und die hermeneutischen Ergebnisse (teilweise soziale und organisatorische Aspekte, rechtliche Bewertung) ethisch einzuordnen und anschließend zusammenfassend zu bewerten.

Für ethische Aspekte, die von keiner anderen Domäne direkt (v.a. empirisch) adressiert werden, werden von der Ethik-Domäne auch eigenständige Ergebnisse (wiederum auf Basis von Fachliteratur oder theoretischer Reflexion) erarbeitet. Für die allfällige Abschätzung und Einordnung möglicher Folgen des HTA-Berichts selbst wird auf (diskursive) theoretische Reflexion zurückgegriffen.

4.3.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherchen

Fachliteratur für die Spezifizierungen bzw. für die ethischen Aspekte werden jeweils durch eine orientierende Literaturrecherche zu ethischen Aspekten a) zum Angebot von Nahrungsergänzungsmitteln mit Melatonin und b) zur Einnahme dieser Nahrungsergänzungsmittel gewonnen. Die Recherchen werden dabei eng durchgeführt (Publikationen mit ausdrücklichem Ethik-Bezug) und erfolgen in folgenden Datenbanken: PubMed/MEDLINE, PhilPapers, BELIT und Google Scholar. Die Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Weitere Informationsquellen

Die im Rahmen dieses Berichts durchgeführten Treffen mit Verbraucherinnen und Verbrauchern, die Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel einnehmen oder eingenommen haben, werden im Hinblick auf weitere ethische Aspekte sowie auf (empirische) Informationen zu bereits identifizierten Aspekten ausgewertet. Ebenso wird geprüft, ob Selbsthilfegruppen für Schlafstörungen relevantes Material zur Verfügung stellen, aus denen ethische Aspekte gewonnen werden können. Die Prüfung der Dokumente erfolgt ebenfalls durch 1 Person und wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Für die Erarbeitung ethischer Aspekte auf Grundlage einer theoriebasierten Reflexion durch die Berichtsaufsteller wird ausschließlich der oben erwähnte Prinzipienansatz verwendet.

Es wird schließlich Literatur aus den anderen Domänen des Berichts berücksichtigt, wenn diese gemäß Einschätzung der jeweiligen Berichtsautorinnen und Berichtsautoren Hinweise auf mögliche ethische Aspekte enthalten.

4.3.3 Informationsaufbereitung

Informationsextraktion/Sammlung ethischer Aspekte

Die ethischen Aspekte werden in einer Tabelle extrahiert, in der sie als Spezifizierungen der Prinzipien des erweiterten Public Health Ethik-Rahmengerüsts ausgewiesen werden [62]. Ebenso wird die Informationsquelle (Literaturrecherche, Interview-Transkripte, theoretische Reflexion) festgehalten. Das Vorgehen wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Die (bisherigen) Ergebnisse der anderen Domänen werden zuerst gesichtet. Dabei besteht die Möglichkeit, weitere Spezifizierungen vorzunehmen oder v.a. Konflikte zu identifizieren, d.h. die Sammlung ethischer Aspekte zu erweitern. Entscheidender ist aber, dass Ergebnisse der anderen Domänen idealerweise beantworten können sollen, ob ein möglicher (theoretisch identifizierter) ethischer Aspekt tatsächlich vorliegt, bzw. bis zu welchem Grad.

Informationszusammenführung und Bewertung

Die für die ethische Bewertung relevanten Informationen der anderen Domänen sowie die spezifisch gesuchten Informationen für die Ethik-Domäne werden auf die Einhaltung von relevanten ethischen Prinzipien und das Auftreten von Konflikten überprüft und diskutiert, um so eine (zusammenfassende) Bewertung des Angebotes und der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit Melatonin vornehmen zu können. Dies findet v.a. im Rahmen einer moderierten Diskussionsrunde mit den Vertreterinnen und Vertretern aller Domänen des Berichts statt. Dabei wird der Aufschlag der Ethik-Domäne zu den ethischen Aspekten, der Einordnung der Ergebnisse der anderen Domänen und die Interpretation (z.B. bezüglich des tatsächlichen Vorliegens des ethischen Aspekts) gemeinsam geprüft und gegebenenfalls angepasst.

Informationsdarstellung

In tabellarischer Form dargestellt werden a) die verwendeten Prinzipien, b) die ethischen Aspekte (Spezifizierungen der Prinzipien, Konflikte) und c) die jeweils verwendete Informationsquelle. Die (zusammenfassende) Bewertung des Angebots und der Einnahme von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel auf Grundlage der identifizierten ethischen Aspekte erfolgt narrativ und bildet das Grundgerüst für die domänenübergreifenden Zusammenführung (siehe Kapitel 4.7).

4.4 Rechtliche Bewertung

4.4.1 Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung rechtlicher Aspekte

Rechtliche Aspekte im ThemenCheck-Bericht beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (z. B. Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (z. B. Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Zu erwarten sind erhebliche rechtswissenschaftliche Implikationen. Insbesondere sind die Hintergründe der rechtlichen Einordnung von melatoninhaltigen Produkten einmal als Nahrungsergänzungsmittel und einmal als verschreibungspflichtiges Arzneimittel zu erarbeiten und darzustellen. Hierzu sind die Ursachen der doppelten Marktfähigkeit aber auch die sich daraus ergebenden rechtlichen Grenzen herauszuarbeiten. Zugleich sind die sich daraus ergebenden Friktionen aus rechtlicher Perspektive darzustellen. Anschließend erfolgt eine rechtswissenschaftliche Untersuchung der Herausnahme von Melatonin aus der Erstattungsfähigkeit der Gesetzlichen Krankenversicherung vor dem Wirtschaftlichkeitsgebot des § 12 SGB V, insbesondere ist zu prüfen, wie sich die Verordnungsfähigkeit rechtfertigen lässt, wenn wirkstoffgleiche Mengen als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich sind.

Hinsichtlich der Abgabe von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel sind die Verkehrsfähigkeit und die Marktüberwachung zu untersuchen. Schließlich sind Aspekte des Arzthaftungsrechts und ärztlichen Berufsrechts bei ärztlicher Empfehlung hin zum Nahrungsergänzungsmittel und vermuteter fehlender Kontrolle durch die Ärztin oder den Arzt zu bearbeiten.

Nach Darstellung des Ist-Zustandes wird zu untersuchen sein, welche rechtlichen Änderungen notwendig erscheinen, um erkannte Friktionen und Gefährdungen aufzulösen.

4.4.2 Informationsbeschaffung

Für die Aufarbeitung rechtlicher Aspekte wird eine orientierende Recherche durchgeführt. Ausgewertet werden die juristischen Datenbanken BECK und JURIS auf Fachaufsätze sowie möglicherweise im thematischen Zusammenhang ergangene Urteile über Stichwortsuchen und – nach Identifizierung relevanter Normen – insbesondere Kommentaren zu diesen Vorschriften. Berücksichtigt werden dabei auch die Erkenntnisse aller anderen Gutachter. Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu rechtlichen Argumenten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

4.4.3 Informationsdarstellung

Die relevanten Quellen werden im Gutachtenstil und unter Heranziehung der juristischen Auslegungsmethodik ausgewertet. Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [64] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

4.5 Soziale Aspekte

4.5.1 Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung sozialer Aspekte

Soziale Aspekte beschreiben empirische Sachverhalte, die mit gesellschaftlichen oder soziokulturellen Zuständen, Zusammenhängen und/oder (möglichen) Folgen einer Erkrankung und/oder einer Gesundheitstechnologie oder deren Nicht-Anwendung zusammenhängen. Das Ziel der Bearbeitung sozialer Aspekte ist die Beantwortung von Fragen, welche *(sozialen) Kognitionen* (Meinungen, Überzeugungen, Erwartungen von Verbraucherinnen und Verbrauchern/Betroffenen), *(soziale) Wertvorstellungen* (z.B. geltende soziale Normen, vertretene Werte bei Verbraucherinnen und Verbrauchern/Betroffenen) und *soziale Folgen* (mögliche Effekte auf – zukünftige – Gesundheitsversorgung, therapeutische Beziehung oder Finanzierung der Technologie etc.) beim Angebot und der Einnahme von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel festzustellen sind.

Kognitionen, Wertvorstellungen und Folgen werden über eine Matrix miteinander in Beziehung gebracht, bei der auch soziodemographische Charakteristika erfasst werden (z.B. unterschiedliche soziale Kognitionen je nach Betrachtung des Geschlechts oder der Ethnizität der Betroffenen).

Insbesondere die folgenden sozialen Aspekte sollen konkret im Bericht untersucht werden:

Zu (sozialen) Kognitionen:

- Welche Erwartungen verbinden Verbraucherinnen und Verbraucher mit der Einnahme von Melatonin in Form eines Nahrungsergänzungsmittels?
- An welche Health Claims bei Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel glauben Verbraucherinnen und Verbraucher?
- Was wissen Verbraucherinnen und Verbraucher über Melatonin und seine Wirkungsweise (inkl. damit verbundener Risiken)?
- Sehen die Verbraucherinnen und Verbraucher einen Unterschied zwischen Melatonin als Arzneimittel und Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel?

Zu sozialen Wertvorstellungen:

- Wie werden (möglicher, angeblicher) Nutzen und Risiken von Verbraucherinnen und Verbrauchern bewertet?
- Werden (Melatoninhaltige-)Nahrungsergänzungsmittel als wünschenswerter Lifestyle gesehen und (daher) positiv bewertet?
- Welche Gründe geben Sorgeberechtigte an, um die Melatonin-Gabe an ihre Kinder zu begründen?

Zu sozialen Folgen:

- Führt die Möglichkeit, Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel zu erwerben, zu einer De-Medikalisierung von Melatonin bzw. der Melatonin-Gabe (wird nicht oder nicht mehr als pharmakologischer Wirkstoff verstanden, der entsprechend reguliert etc. werden muss)?
- Welchen Einfluss haben Werbung, Influencerinnen und Influencer etc. zu Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel in Hinblick auf eine mögliche Normalisierung der Melatonin-Einnahme bzw. Melatonin-Gabe u.a. an Kinder? Werden dadurch soziale Normen verändert?
- Welchen Einfluss hat die Lobby-Arbeit (z.B. bezüglich zulässiger Health Claims) von Nahrungsergänzungsmittel-Herstellern auf die Darstellung und damit Rezeption von Nutzen und Risiken von Melatonin (unbeabsichtigte oder beabsichtigte Irreführung/Desinformation von Verbraucherinnen und Verbraucher)?

4.5.2 Informationsbeschaffung

Informationen zu sozialen Aspekten finden sich vornehmlich in empirisch-sozialwissenschaftlichen Studien, können aber auch in anderen wissenschaftlichen Publikationen angesprochen werden. Wichtig ist hierbei die Unterscheidung von Aspekten, die empirisch (hinreichend) durch geeignete Studien belegt sind, und von Aspekten, die auf theoretischen Erwägungen oder (Einzel-)Erfahrungen beruhen und daher eher oder nur einen hypothetischen Charakter haben. Es wird erwartet, dass die sozialen Aspekte, die sich auf soziale Folgen beziehen, eher nur hypothetisch sein werden.

Um Informationen zu sozialen Aspekten bei dem Angebot und der Einnahme von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel zu gewinnen, werden orientierende Recherchen für die oben genannten sozialen Aspekte durchgeführt. Hierbei wird vorrangig nach empirischen (sozialwissenschaftlichen) Studien gesucht, aber auch weitere wissenschaftliche (z.B. theoretische/konzeptuelle) Literatur einbezogen. Auch wenn die Suche nach Informationen primär auf die oben genannten Fragestellungen bezogen bleibt, ist es möglich, weitere soziale Aspekte zu erfassen, falls diese als relevant für den ThemenCheck-Bericht beurteilt werden.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt: PubMed/MEDLINE, CINAHL, Web of Science und Google Scholar.

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu sozialen Aspekten der zu untersuchenden Technologie oder der Erkrankung gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Weitere Informationsquellen

Als weitere Informationsquellen kommt die eingeschlossene Literatur aus den anderen Domänen des ThemenCheck-Berichts in Frage, so insbesondere jene der Nutzenbewertung, der Gesundheitsökonomie und der organisationalen Aspekte. Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu sozialen Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert. Zudem wird ergänzend das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und Autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale Aspekte („reflective thoughts“) genutzt [65].

4.5.3 Informationsaufbereitung

Alle für die Fragestellung relevanten Informationen werden in Tabellen extrahiert. Hierbei wird neben der Kategorie des sozialen Aspektes (Kognition, Wertvorstellung, Folge oder ein Zusammenhang zwischen diesen) transparent festgehalten, aus welcher Informationsquelle die jeweilige Information für den Aspekt bezogen wurde, ob es sich um einen empirisch belegten Aspekt oder um einen hypothetischen Aspekt handelt, und ob der Aspekt (eher) auf der individuellen Ebene, der Ebene der sozialen Gruppe oder der (Gesamt-)Gesellschaft zu verorten ist.

4.6 Organisatorische Aspekte sowie Umwelt- und Klimaaspekte

4.6.1 Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung organisatorischer sowie von Umwelt- und Klimaaspekten

Die Anwendung von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung von subjektiv wahrgenommenen Schlafstörungen ist kein regulärer Bestandteil der Gesundheitsversorgung und geschieht in der Regel auf eigene Initiative der Betroffenen, ohne Einbindung von Gesundheitsdienstleistern. Unter dem Aspekt Organisatorisches soll im Rahmen des ThemenCheck-Berichts insbesondere die Rolle von Akteuren des Gesundheitswesens bei der Anwendung von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel herausgearbeitet werden.

Klimaaspekte werden thematisiert, wenn sie spezifisch im Zusammenhang mit der Anwendung von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel stehen.

4.6.2 Informationsbeschaffung

Für die Aufarbeitung von organisatorischen Aspekten sowie von Umwelt- und Klimaaspekten werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Informationen zur Rolle von Professionen des Gesundheitssystems im Kontext des Umgangs mit Nahrungsergänzungsmitteln finden sich z.B. in Leitlinien oder Stellungnahmen von Fachgesellschaften, professionsspezifischen Publikationsmedien (z. B. nationale und regionale Ärzteblätter, Apothekerzeitungen, KV-Journale) und gegebenenfalls publizierten Surveys oder qualitativen Befragungen. Auch wenn die Suche nach Informationen primär auf die oben genannten Fragestellungen bezogen bleibt, ist es möglich, weitere organisatorische Aspekte zu erfassen, falls diese als relevant für den ThemenCheck-Bericht beurteilt werden.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt: PubMed/MEDLINE und Google Scholar. Recherchen in professionsspezifischen Medien werden in entsprechenden Datenbanken und, falls nicht verfügbar, per Handsuche vorgenommen. Dabei werden die Recherchen auf die Publikationsjahre 2014 bis 2024 und den Kontext des deutschen Gesundheitssystems beschränkt.

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu organisatorischen Aspekten der Anwendung von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Zu klimarelevanten Aspekten der Anwendung von Melatonin als Nahrungsergänzungsmittel wird ebenfalls in den Datenbanken PubMed/Medline und Google Scholar recherchiert, sowie auf den Webseiten einschlägiger Institutionen. Dabei liegt der Fokus auf melatonin-spezifischen Aspekten, wie z. B. Herstellungsprozessen, nicht auf übergreifenden Aspekten wie z. B. Verpackungsformaten von Zubereitungen.

Weitere Informationsquellen

Als weitere Informationsquellen kommt die eingeschlossene Literatur aus den anderen Domänen des ThemenCheck-Berichts in Frage, so insbesondere jene der Nutzenbewertung, der Gesundheitsökonomie und der rechtlichen Aspekte sowie die Protokolle der Gespräche mit Verbraucherinnen und Verbrauchern. Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu organisationalen Aspekten und klimarelevanten Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

4.6.3 Datenextraktion und Informationsaufbereitung

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich – soweit für das spezifische Thema der Nahrungsergänzungsmittel möglich – an dem von Perleth 2014 [66] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden.

Die Darstellung möglicher klimarelevanter Aspekte erfolgt deskriptiv.

4.7 Domänenübergreifende Zusammenführung

Die relevanten Argumentationsstränge und Ergebnisse aller Domänen (Nutzenbewertung, gesundheitsökonomische Bewertung, rechtliche Bewertung, soziale und organisatorische Aspekte sowie Umwelt- und Klimaaspekte) werden abschließend maßgeblich im Rahmen der ethischen Bewertung (siehe Kapitel 4.3.3) qualitativ zusammengeführt. Dieser Schritt wird durch eine Diskussionsrunde mit allen Berichtstellerinnen und -erstellern, die sich für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt (vgl. Kapitel 4.3.3).

Die domänenübergreifende Zusammenführung bereitet zugleich die Schlussfolgerung des Berichts vor. Mögliche (ethische) Konflikte, die in der Zusammenführung erkannt wurden und die Gewichtungen und Abwägungen erforderlich machen, werden dabei transparent gemacht. Die Empfehlung orientiert sich u.a. an der Interventionsleiter für Public-Health-Maßnahmen [62], die unterschiedliche Intensitätsstufen für mögliche Maßnahmen vorsieht (z.B. von „weiter beobachten“ über „Entscheidungen durch Anreize lenken“ bis „Verbieten einer Technologie“).

5 Literatur

1. Popp R. Grundlagen des Schlafs. In: Wetter TC, Popp R, Arzt M et al (Ed). ELSEVIER ESSENTIALS Schlafmedizin. Munich: Urban & Fischer; 2019. S. 15-16.
2. Maurer JT, Weeß H-G, Schredl M. Physiologische Grundlagen des normalen und gestörten Schlafes. In: Stuck B, Maurer JT, Schlarb AA et al (Ed). Praxis der Schlafmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018. S. 15-16.
3. Schlack R, Hapke U, Maske U et al. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6): 740–748. <https://dx.doi.org/10.1007/s00103-013-1689-2>.
4. Weeß H-G. Die schlaflose Gesellschaft. Stuttgart: Schattauer Verlag (Klett); 2018.
5. Crönlein T. Schlafmedizin 1x1: Praxisorientiertes Basiswissen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin / Heidelberg; 2020.
6. Peter H, Penzel T, Peter JH. Enzyklopädie der Schlafmedizin. Springer Berlin, Heidelberg; 2007.
7. Weeß H-G. Diagnostische Methoden. In: Stuck B, Maurer JT, Schlarb AA et al (Ed). Praxis der Schlafmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018. S. 23-85.
8. Marschall J, Hildebrandt S, Sydow H et al. Gesundheitsreport 2017: Analyse der Arbeitsunfähigkeitsdaten. Update: Schlafstörungen. Heidelberg, Neckar: medhochzwei Verlag; 2017.
9. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Insomnie bei Erwachsenen [online]. 2017 [Zugriff: 13.02.2025]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/063-003>.
10. Zeek ML, Savoie MJ, Song M et al. Sleep Duration and Academic Performance Among Student Pharmacists. Am J Pharm Educ 2015; 79(5): 63. <https://dx.doi.org/10.5688/aipe79563>.
11. Medic G, Wille M, Hemels ME. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. Nat Sci Sleep 2017; 9: 151-161. <https://dx.doi.org/10.2147/nss.S134864>.
12. Weeß H-G. Insomnien. In: Stuck B, Maurer JT, Schlarb AA et al (Ed). Praxis der Schlafmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018. S. 104.
13. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-11 in Deutsch - Entwurfsfassung [online]. 2022 [Zugriff: 19.12.2024]. URL: <https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/node.html>.

14. Edinger JD, Arnedt JT, Bertisch SM et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. J Clin Sleep Med 2021; 17(2): 263-298. <https://dx.doi.org/10.5664/jcsm.8988>.
15. Hertenstein E, Feige B, Gmeiner T et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 2019; 43: 96-105. <https://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2018.10.006>.
16. Hertenstein E, Spiegelhalder K, Johann A et al. Prävention und Psychotherapie der Insomnie : Konzepte, Methoden und Praxis der Freiburger Schlafschule. Kohlhammer; 2015. URL: <https://elibrary.kohlhammer.de/book/10.17433/978-3-17-026861-6>.
17. Zhao D, Yu Y, Shen Y et al. Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10: 249. <https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00249>.
18. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. Neurochirurgie 2015; 61(2): 77-84. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>.
19. Pape H-C. Der zirkadiane Rhythmus. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S (Ed). Physiologie. Georg Thieme Verlag KG; 2019.
20. Müller K, Prinz H, Lehr M. Pharmazeutische/Medizinische Chemie : Arzneistoffe - von der Struktur zur Wirkung. BiblioScout; 2022. URL: <https://biblioscout.net/book/10.52778/9783804742871>.
21. Mutschler E-. Mutschler Arzneimittelwirkungen Pharmakologie, klinische Pharmakologie, Toxikologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2020.
22. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Product information; Circadin [online]. 2024. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/circadin-epar-product-information_de.pdf.
23. Harpsøe NG, Andersen LP, Gögenur I et al. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol 2015; 71(8): 901-909. <https://dx.doi.org/10.1007/s00228-015-1873-4>.
24. Fachinformation. Pinealin 0,5 mg/-1 mg/-2 mg/-3 mg/-4 mg/-5 mg [online]. 2023 [Zugriff: 19.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024291/pinealin-0-5-mg-1mg-2-mg-3mg-4mg-5mg-tabletten>.
25. Lebensmittelsicherheit BfVu. Nahrungsergänzungsmittel [online]. 2024 [Zugriff: 19.12.2024]. URL: https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/03_Verbraucher/04_NEM/NEM_node.html.

26. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Gerichtsverfahren des BVL zu melatoninhaltigen Erzeugnissen – Abgrenzung Lebensmittel / Arzneimittel [online]. [Zugriff: 09.12.2024]. URL:

https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/FAQ/DE/02_Unternehmer/01_Lebensmittel/05_FAQ_Melatonin/01_FAQ_Melatonin_Gericht.html.

27. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). § 2 [online]. 2024. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_2.html.

28. Bundesinstitut für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Grundsatzpapier der Gemeinsamen Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen; Pharmakologische Wirkung (Nr. 02/2023) [online]. 2023. URL:

https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/expertenkommission/Grundsatzpapier_zur_Pharmakologische_Wirkung_Nr_02_2023.pdf;jsessionid=D5AD92A6354DE349E0CEE00B7A4D39B7.internet951?blob=publicationFile&v=2.

29. Stephan K. Pharmakologische Wirkung als Abgrenzungskriterium. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2017; 60(3): 286-291.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00103-016-2501-x>.

30. Bundestag D. Drucksache 20/10577 [online]. 2024 [Zugriff: 19.12.2024]. URL: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://dserver.bundestag.de/btd/20/105/2010577.pdf&ved=2ahUKEwjPvI6K1bOKAXXZQ_EDHaOrBuwQFnoECBUQAQ&usg=AOvVaw3T-Ye0BAolcMD46ob1-Ebk.

31. Kessler G. Abgrenzung von Arzneimitteln zu Lebensmitteln

Arbeitsweise des BfArM; 19. Sitzung der Gemeinsamen Expertenkommission [online]. 2019 [Zugriff: 19.12.2024]. URL:

https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/ZulRelThemen/abgrenzung/Expertenkommission/protokolle/Protokoll_190220_19.Sitzung_Anlage3.pdf%3Fblob%3DpublicationFile&ved=2ahUKEwiv7uTZ1bOKAxVcgv0HHcl0Dt8QFnoECAMQAQ&usg=AOvVaw2ylZ4-LTY1SvxdS8Ku0BiE.

32. Bundesinstitut für Risikobewertung. Melatonin als Arzneimittel zulassungspflichtig - Empfehlung der Bundesinstitute erfolgt dosisunabhängig! [online]. 1996 [Zugriff:

19.12.2024]. URL: https://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/1996/13/melatonin_als_arzneimittel_zulassungspflichtig_empfehlung_der_bundesinstitute_erfolgt_dosisunabhaengig_-792.html.

33. Bundesinstitut für Risikobewertung. Melatoninhaltige Nahrungsergänzungsmittel: BfR weist auf mögliche Gesundheitsrisiken hin: Stellungnahme Nr. 42/2024 [online]. 2024 [Zugriff: 19.12.2024]. URL: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/melatoninhaltige-nahrungsergaenzungsmittel-bfr-weist-auf-moegliche-gesundheitsrisiken-hin-2024.pdf>.
34. Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (Arzneimittelverschreibungsverordnung - AMVV). Anlage 1 [online]. 2024 [Zugriff: 19.12.2024]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/amvv/anlage_1.html.
35. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). § 21 [online]. 2024. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_21.html.
36. Fachinformation. Melatonin Vitabalans 3mg/5mg [online]. 2024 [Zugriff: 13.02.2025]. URL: <https://vitabalans.fi/de/verschreibungspflichtige-medikamente/>.
37. Fachinformation. Mellozzan 0,5 mg/-1 mg/-2 mg/-3 mg/-4 mg/-5 mg Tabletten [online]. 2024 [Zugriff: 19.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024309/mellozzan-0-5-mg-1-mg-2-mg-3-mg-4-mg-5-mg-tabletten>.
38. Fachinformation. Voquily 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 2024 [Zugriff: 19.12.024]. URL: <https://data-storage.live/data/unsec/fi-voquily-loesung.pdf>.
39. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Product information; Slenyto [online]. 2024. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_de.pdf.
40. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D et al. Arzneiverordnungs-Report 2019. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. URL: <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:31-epflicht-1582210>.
41. Schwabe U, Ludwig W-D. Arzneiverordnungs-Report 2020. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg Imprint Springer; 2020.
42. Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R. Arzneiverordnungs-Report 2021. Berlin: Springer Berlin; 2021.
43. Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R. Arzneiverordnungs-Report 2022: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer; 2022.
44. Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R. Arzneiverordnungs-Report 2023. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2023. URL: <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:31-epflicht-3090662>.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie Anlage II: Lifestyle Arzneimittel [online]. 2024 [Zugriff: 19.12.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/3/>.
46. Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel (NemV). § 5 [online]. 2024. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/nemv/_5.html.

47. Union AdE. Verordnung (EU) Nr. 432/2012 der Kommission [online]. 2012 [Zugriff: 19.12.2024]. URL: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do%3Furi%3DOJ:L:2012:136:0001:0040:de:PDF&ved=2ahUKEwizpvWY2rOKAxWxh_0HHSGLJkQQFnoECBYQAQ&usg=AOvVaw2phxilo28j0fp-SVCseyKs.
48. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). BfR-Verbrauchermonitor 08/2024 [online]. 2024 [Zugriff: 19.12.2024]. URL: <https://www.bfr.bund.de/cm/350/bfr-verbrauchermonitor-08-2024-bf.pdf>.
49. Magazin DP. Riskanter TikTok-Trend: „Melatonin-Mums“ [online]. 2023. URL: <https://www.das-pta-magazin.de/news/riskanter-tiktok-trend-melatonin-mums-3462485.html>.
50. Verbraucherzentrale. Melatonin-Einschlafspray als Nahrungsergänzung? [online]. 2024 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: <https://www.verbraucherzentrale.de/fag/projekt-klartext-nem/melatonineinschlafspray-als-nahrungsergaenzung-57891>.
51. Waxenegger C, Feichter M. Melatonin [online]. 2022 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: <https://www.netdoktor.de/medikamente/melatonin/>.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
53. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline; structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
54. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
55. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
56. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for Meta-Analysis in Medical Research. Chichester: Wiley; 2000.
57. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (10 Suppl 1): 25-27.

58. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K et al. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. In. Oxford: Oxford University Press; 2015.
59. Husereau D, Drummond M, Augustovski F et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. Value Health 2022; 25(1): 3-9.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351>.
60. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary [online]. 2011 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf.
61. Mertz M. In: Perleth M BR, Fuchs S, Gerhardus A, Gibis B, Lühmann D (Hrsg) Health Technology Assessment: Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2023: 246-262.
62. Kahrass H, Mertz M. Ethik in der Public Health: Analysieren, Bewerten, Entscheiden. Bremen: APOLLON University Press; 2021.
63. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W et al. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care 2014; 30(1): 3-9. <https://dx.doi.org/10.1017/S0266462313000688>.
64. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K et al. Guidance to assess legal aspects [online]. 2016 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.
65. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J et al. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 2016 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.
66. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M et al. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A et al (Ed). Health Technology Assessment; Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.
67. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: PubMed (NLM)

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [67]– High specificity strategy (adaptiert)

Suche 1	
#	Searches
1	"melatonin"[MeSH Terms] OR "melatonin"[Title/Abstract])
2	"The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] OR "search"[Title/Abstract] OR "MEDLINE"[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "meta-analysis"[Publication Type:noexp]
3	"dietary supplements"[MeSH Terms]
4	#1 AND #2 AND #3

Suche2	
#	Searches
1	"melatonin"[MeSH Terms] OR "melatonin"[Title/Abstract])
2	"The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] OR "search"[Title/Abstract] OR "MEDLINE"[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "meta-analysis"[Publication Type:noexp]
3	"sleep quality"[MeSH Terms] OR "sleep quality"[Title/Abstract] OR "sleep qualit*"[Title/Abstract] OR ("sleep"[MeSH Terms] OR "sleep"[Title/Abstract])
4	#1 AND #2 AND #3

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	sleep
2	melatonin
3	#2 AND #1