

Diss. ETH No. 12823

MELATONIN AND JET-LAG

A dissertation submitted to the

SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of Doctor of Natural Sciences

presented by

Andrea Gerda Suhner
eidg. dipl. Apothekerin
born April 11th, 1970
citizen of Urnaesch, AR

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. G. Folkers, referee
Prof Dr. med. R. Steffen, co-referee
Prof. Dr. B. Meier, co-referee

1998

THESIS SUMMARY

Rapid long-haul flights across several time zones lead to disturbed biological rhythms, so called "jet-lag", which is mainly characterized by sleep disturbances, daytime fatigue, reduced performance, and generalized malaise. The most promising jet-lag countermeasure and main subject of these investigations is melatonin, a chronobiotic, which is able to re-entrain desynchronized circadian rhythms when administered at appropriated times.

In a preliminary study, the impact of melatonin on driving performance was examined, due to concern regarding the safety of prophylactic day-time administration of melatonin prior to intercontinental flights. In a double-blind, placebo-controlled crossover study the driving-performance assessed by a computer test battery, body sway and subjective sleepiness of twenty volunteers were tested one hour after the ingestion of melatonin or placebo. Despite one statistically significant finding, the overall result of the computer test battery showed no objective adverse impact of melatonin on driving performance. However, subjective sleepiness was increased after the administration of this hormone and since an individual adverse reaction can never be entirely ruled out, caution should be exercised when driving under the influence of melatonin.

In a second field-study involving 320 travellers flying over 6 to 8 time zones, different melatonin-formulations have been compared to evaluate a dose response relationship and to determine the optimal drug release pattern (regular vs. sustained release). In this double-blind and placebo-controlled study the volunteers received either melatonin 0.5 mg fast-release, melatonin 5.0 mg fast-release, melatonin 2.0 mg controlled-release formulations or placebo once daily at bedtime during four consecutive days after the eastward flight. Various questionnaires were completed to assess subjective jet-lag symptoms. The fast-release melatonin formulations (0.5 mg, 5.0 mg) were more effective than the slow-release preparation (2.0 mg), and the hypnotic properties such as sleep quality and sleep latency were significantly better with the 5.0 mg dose than with the 0.5 mg dose. In conclusion, the 5.0 mg fast-release melatonin formulation was the most effective dosage form to reduce fatigue and sleep disorders associated with jet-lag.

In a third jet-lag field study involving 160 travelers, efficacy and tolerability of melatonin alone vs. zolpidem (a benzodiazepin-receptor-agonist) vs. the combination melatonin plus zolpidem were examined. The study medication was taken on a night flight back from America to Switzerland (6 to 9 time zones) and on the following four days at home. The test battery included sleep log, symptoms questionnaire, jet-lag rating by Visual Analog Scale, the Profile of Mood States, and wrist activity monitoring in a subgroup. The self-rated sleep quality was significantly improved by zolpidem, especially during the night flight. Subjects taking zolpidem suffered significantly less from jet-lag symptoms and they rated zolpidem as the most effective jet-lag medication. However, both zolpidem and the combination melatonin/zolpidem showed poorer tolerability compared to melatonin used alone. Side effects reported include nausea, vomiting, amnesia, somnambulism up to the point of incapacitation. Confusion and morning sleepiness were significantly increased in the group taking melatonin plus zolpidem.

In conclusion the three jet-lag studies show that: a) the timed administration of melatonin given as fast-release preparation in a pharmacological dose (5.0 mg) is an effective countermeasure to reduce sleep disturbances and fatigue associated with intercontinental flights; b) a pre-flight administration of melatonin in the late afternoon before eastbound flights can not be recommended due to increased subjective sleepiness after the ingestion of this hormone; c) zolpidem is a very effective alternative for melatonin to alleviate jet-lag, especially for short trips, but individual tolerability has to be checked. For facilitating sleep on night flights, zolpidem can be considered first choice.

In addition to these clinical studies, qualitative and quantitative analyses of 19 commercially available melatonin products have been performed, since there is justifiable concern regarding the purity and safety of uncontrolled melatonin products. Our findings suggest no acute toxicity problems but point to a deficit in pharmaceutical quality of over-the-counter melatonin products.

ZUSAMMENFASSUNG

Langstreckenflüge über mehrere Zeitzonen führen zu Störungen der zirkadianen Rhythmik, dem sogenannten Jetlag, welcher hauptsächlich durch Schlafstörungen, Müdigkeit tagsüber, verminderte Leistungsfähigkeit sowie allgemeines Unwohlsein charakterisiert ist. Das vielversprechendste Jetlag-Mittel und Hauptuntersuchungsgegenstand dieser Dissertation ist Melatonin, ein Chronobiotikum, das - zum richtigen Zeitpunkt verabreicht - gestörte biologische Rhythmen resynchronisieren kann.

In einer Vorstudie wurde der Einfluss von Melatonin auf die Fahrfähigkeit untersucht, v.a. im Hinblick auf die Sicherheit einer prophylaktischen Verabreichung von Melatonin tagsüber vor Interkontinentalflügen. In einer placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 20 Probanden wurden jeweils eine Stunde nach Einnahme von Melatonin oder Placebo die subjektive Schläfrigkeit, das Gleichgewichtsgefühl und mittels Computertest die Fahrfähigkeit untersucht. Obwohl ein Subtest signifikant ausfiel, zeigte das Gesamtergebnis der Computertest-Batterie keinen negativen Einfluss von Melatonin auf das simulierte Fahrverhalten. Die subjektive Müdigkeit hingegen war nach Einnahme dieses Hormons signifikant erhöht. Da zudem individuelle unerwünschte Reaktionen nicht ausgeschlossen werden können, ist beim Fahren unter Melatonin Vorsicht geboten.

In einer zweiten grossen Jetlag-Studie mit 320 Teilnehmern, die 6-8 Zeitzonen überquerten, wurden verschiedene Dosierungen und galenische Formen von Melatonin untersucht, um eine Dosis-Wirkungsbeziehung herzustellen und das optimale Freisetzungsmuster von Melatonin für die Indikation Jetlag zu evaluieren. Die Studie wurde doppelblind und placebo-kontrolliert durchgeführt. Während vier Tagen nach dem Flug Richtung Osten nahmen die Teilnehmer jeweils vor dem Schlafengehen Melatonin 0.5 mg oder 5.0 mg mit rascher Wirkstofffreisetzung, eine Retardformulierung mit 2.0 mg Melatonin oder Placebo ein. Anhand diverser Fragebögen wurden die subjektiven Jetlag-Symptome ermittelt. Melatoninformulierungen mit rascher Wirkstofffreisetzung (0.5 mg, 5.0 mg) waren deutlich effektiver als die Retardform (2.0 mg). Die hypnotischen Eigenschaften wie Schlafqualität und Schlaflatenz waren mit einer Dosis von 5.0 mg signifikant stärker als mit 0.5 mg.

Zusammengefasst war Melatonin 5.0 mg mit rascher Wirkstofffreisetzung die effizienteste Formulierung zur Verminderung der jetlag-bedingten Müdigkeit und Schlafstörungen.

In einer dritten Jetlag-Studie mit total 160 Teilnehmern wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Melatonin, Zolpidem (einem Benzodiazepin-Rezeptor-Agonist) und der Kombination Melatonin/Zolpidem verglichen. Die Studienmedikation wurde auf dem Rückflug von Amerika in die Schweiz (6-9 Zeitzonen) und an den folgenden vier Tagen zu Hause eingenommen. Die Testbatterie umfasste Schlafprotokoll, Symptomfragebogen, Beurteilung des Jetlags auf einer 10cm-Skala, Profile of Mood States (POMS) und Bewegungsaktivitäts-Messungen in einer Teilgruppe. Die subjektive Schlafqualität war signifikant besser unter Zolpidem, insbesondere in der Flugnacht. Teilnehmer unter Zolpidem litten deutlich weniger an Jetlag und beurteilten Zolpidem als das wirksamste Jetlag- Medikament. Die Verträglichkeit sowohl der Kombination Melatonin/Zolpidem als auch von Zolpidem allein war jedoch schlechter als diejenige von Melatonin: Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Amnesien und Somnambulie bis hin zu Arbeitsunfähigkeit wurden gemeldet. Benommenheit und Schläfrigkeit am Morgen waren in der Kombinationsgruppe signifikant erhöht.

Zusammengefasst zeigten die drei Studien, dass a) die gezielte Gabe einer pharmakologischen Dosis Melatonin (5 mg) als Formulierung mit rascher Wirkstofffreisetzung eine effiziente Massnahme zur Reduktion der Müdigkeit und Schlafstörungen nach Interkontinentalflügen ist; b) aufgrund erhöhter subjektiver Müdigkeit nach Einnahme von Melatonin eine Verabreichung dieses Hormons am späten Nachmittag vor Ostflügen aus Sicherheitsgründen nicht empfohlen werden kann; c) Zolpidem - insbesondere für kurze Reisen - eine gute Alternative für Melatonin zur Verminderung des Jetlags ist, wobei die individuelle Verträglichkeit abzuklären bleibt. Als Schlafhilfe auf Nachtflügen ist Zolpidem das Mittel der Wahl.

Zusätzlich zu diesen klinischen Studien wurden Qualitätsanalysen von 19 kommerziellen Melatoninprodukten durchgeführt, da die Reinheit und Sicherheit dieser unkontrollierten Präparate angezweifelt wird. Unsere Untersuchungen zeigten kein akutes Toxizitätsproblem, wiesen aber auf eine mangelnde pharmazeutische Qualität dieser OTC-Produkte hin.