

Polikliniek voor slaapwaak stoornissen en
chronobiologie:

Ziekenhuis
Gelderse
Vallei

2014 n

NP met mogelijk slaap apneu Syndroom 1000
NP met slaap-waakstoornissen: 1500

Onoordeelkundig voorgeschreven / gebruik van
melatonine: 750
(15-20 per week)

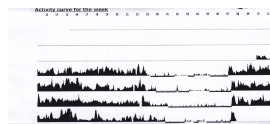
Medisch contact 2015, in druk



Leontien, 12 jaar

Ziekenhuis
Gelderse
Vallei

- Valt laat in slaap, 's morgens met 3 wekkers en m.b.v moeder wakker, concentratie stoornissen, afnemende school prestaties. Slaapt in weekenden en vakanties uit tot 12:00 uur (sociale jetlag)
- Geen ADHD, geen autisme, geen depressie
- Actigrafie: gemiddeld tijdstip van inslapen 00:15 uur



- DLMO: 21:10 uur



- Melatonine om 19:00 uur (2 uur voor de DLMO), dosering wekelijks verhogen tot effect optreedt. Max 5 mg

- Poli controle 6 weken na start melatonine:

- 1 mg geen effect. Daarom na een week 2 mg melatonine, m.a.g.
 - In slaap rond 20:00 uur.
 - Zonder wekker wakker om 7:00 uur.
 - Stemming overdag aanzienlijk verbeterd: ouders hebben de oude Leontien weer terug
 - Schoolprestaties flink verbeterd.

- Poli controle 6 maanden na start melatonine:

- Terug bij af
- Melatonine is 6 weken geleden gestopt.
- 2 maanden na start melatonine nieuw potje melatonine tabletten nodig.
 - Apotheek en bijsluiter adviseerden melatonine in te nemen vlak voor het gewenste tijdstip van inslapen: 21:00 uur.



- Herstart 2 mg melatonine om 19:00 uur
- Poli controle 6 weken later:
 - In slaap rond 20:00 uur.
 - Zonder wakker wakker om 7:00 uur.
 - Stemming en schoolprestaties verbeterd.



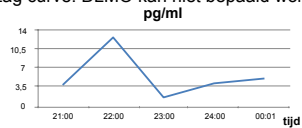
Conclusie:

- Melatonine is effectief indien ingenomen 2 uur voor DLMO
- Als melatonine later wordt ingenomen neemt effectiviteit af
- **Bijsluiter en apotheek geven onjuiste informatie over tijdstip van inname van melatonine**



Vrouw 40 jaar

- Vanaf 2^e zwangerschap moeite met in- en doorslapen. Wordt s' morgens met moeite wakker. Overdag moe en concentratie stoornissen.
- Geen depressie, geen ADHD of andere psychiatrische problematiek.
- Gebruikt sinds 5 jaar melatonine in verschillende doses en op verschillende tijdstippen zonder effect
- Partiële melatonine curve (een week na staken melatonine): zig-zag curve. DLMO kan niet bepaald worden.



- Partiele melatonine curve 6 weken na staken melatonine:
 - DLMO: 21:15 uur
- Conclusie: primaire in- en doorslaapstoornis.
- Goed effect van 10 mg amitryptiline vlak voor het naar bed gaan.



Conclusie:

- DLMO kan vaak niet bepaald worden kort na staken melatonine behandeling.
 - Ref:
 - J Pineal Res 2009;47(1):1-7
 - Clin Chim Acta 2011;412(17-18):1616-20.
- Behandeling met melatonine zonder eerst DLMO te meten kan **doctors delay** veroorzaken van meer dan 2 maanden!
- *(Melatonine wordt vaak ten onrechte(!) voorgeschreven ter behandeling van **doorslaapstoornissen**)*



Van fouten moet je leren/volledig

ntvg | Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

Zoek direct een artikel

Artikelen Academie Auteurs Banenbank Over NTVG Service

HOME > ARTIKELEN > REDACTIENEEL

Van fouten moet je leren OPEN

REDACTIENEEL | 05-04-2013

Peter W. de Leeuw

Samenvatting Volledig Artikelinfo Reacties 0

Principes van evidence based medicine

- Theoretische basis
- Gerandomiseerd placebo gecontroleerd onderzoek / meta analyses
- Klinische ervaring
- Personalized (sleep) medicine

Evidence based medicine: a movement in crisis? BMJ. 2014; 348: g3725.



Evidence based medicine

- Theoretische basis
- Gerandomiseerd placebo gecontroleerd onderzoek / meta analyses
- Klinische ervaring
- Personalized (sleep) medicine

Evidence based medicine: a movement in crisis? BMJ. 2014; 348: g3725.



Evidence based medicine

- Theoretische basis
 - Marijke Gordijn
- Gerandomiseerd placebo gecontroleerd onderzoek / meta analyses
- Klinische ervaring
- Noden en wensen van de patient
- Personalized sleep medicine

Evidence based medicine: a movement in crisis? BMJ. 2014; 348: g3725.

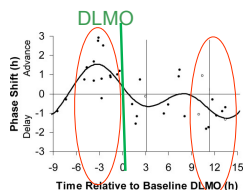


DLMO
bij behandelingen van biologische klok
slaap stoornissen

- Versterken van timecues ("zeitgebers")
- Melatonine:
 - uitgestelde slaap fase stoornis: 5 uur voor de DLMO
 - Vervroegde slaapfase stoornis: 10 uur na DLMO



Timing van melatonine inname



Slaap-waak ritme naar voren (naar eerder tijdstip) m.a.g.:
(eerder in slaap en eerder wakker worden)
- volwassenen: melatonine innemen 5 uur voor DLMO.
- Kinderen: 2-3 uur voor **DLMO**

Slaap-waak ritme naar achter (naar een later tijdstip):
Volwassenen en kinderen: 10 uur na DLMO



Lewy et al Chronobiol int (1992) 380-392; J.Physiol (2008) 639-647

DLMO
bij behandelingen van biologische klok stoornissen

- Versterken van timecues ("zeitgebers")
- Melatonine:
 - uitgestelde slaap fase stoornis: 5 uur voor de DLMO
 - Vervroegde slaapfase stoornis: 10 uur na DLMO
- Licht therapie:
 - Uitgestelde slaap fase stoornis: licht 8-12 uur na DLMO (*dalende* fase van de melatonine curve)
 - Vervroegde slaapfase stoornis: 1 – 5 uur na DLMO (*stijgende* fase van de melatonine curve)
- Chronotherapie:
 - Starten met inslapen 2-3 uur na (extreem vertraagde) DLMO



Evidence based medicine



- Theoretische basis
 - DLMO is cruciaal voor diagnostiek en behandeling van biologische klok stoornissen
- Gerandomiseerd placebo gecontroleerd onderzoek / meta analyses
- Klinische ervaring
- Noden en wensen van de patient
- Personalized sleep medicine

Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ*. 2014; 348: g3725.



nauses, and drowsiness. The occurrence of these outcomes was similar for melatonin and placebo (table 4).

Buscemi et al. BMJ 2006:
insomniacs (with unknown DLMO!)
Melatonin does not improve sleep

Table 6 outlines the mean and standard deviations for sleep onset latency for placebo and melatonin groups for the nine trials that provided data on this outcome.^{18,19,20,21,22} The studies produced a combined estimate that favoured melatonin but was not significant (weighted mean difference -1.0 (-2.3 to 0.3) min; I² = 4.0%) (fig 3).

The results for planned subgroup and sensitivity analyses are in table 7. The subgroups did not differ significantly in any of the categories (all confidence intervals were overlapping, and in all but two cases (< 1 mg dose and parallel study design), results were non-significant).

min when excluded $\nu = -0.97$ (-2.26 to 0.33) min). The funnel plot for sleep onset latency showed no obvious

Table 7. Results for other clinical outcomes are in table 7.

Safety
 Of the 10 studies included in the safety analysis,^{18,19,20,21,22} all studies but one²² were randomised controlled trials (table 5). The studies included 487 participants. The methodological quality of these studies was good (median quality index 21 (out of 25); range 9-22). The most commonly reported adverse events were headache, dizziness, nausea, and drowsiness. The occurrence of these outcomes did not differ significantly for melatonin versus placebo (table 7).

Study	Melatonin (n)	Placebo (n)	Mean difference (95% CI)	Weight (%)	Mean difference (95% CI)
Melatonin 1998 ¹⁸	9	9	-2.9 (1.5)	18.86	-2.9 (-2.9 to 1.8)
O'Callaghan 1999 ¹⁹	7	7	-2.4 (1.1)	13.23	-2.4 (-4.16 to -1.64)
Shaw 2002 ²⁰	14	14	3.8 (1.7)	23.86	3.8 (2.47 to 5.13)
Shaw 2007 ²¹	19	19	-0.3 (0.7)	16.17	-0.3 (-4.4 to 3.8)
Dalje 2001 ²²	17	17	-0.3 (1.4)	11.41	-0.3 (-0.18 to 0.18)
Serfaty 2007 ²³	18	18	-1.5 (0.8)	25.66	-1.5 (-3.2 to 0.3)
Total (95% CI)	82	81	-1.0 (-2.3 to 0.3)	100.00	-1.0 (-2.3 to 0.3)

Test for heterogeneity: $\chi^2=0.06$, $df=9$, $P=0.992$, $I^2=4.0\%$
 Test for overall effect: $Z=1.84$, $P=0.07$

Fig 2 Sleep onset latency in people with secondary sleep disorders

page 1 of 9

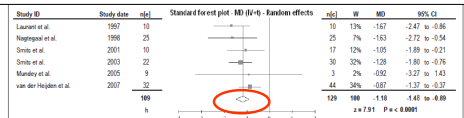


Figure 2 Light Melatonin Onset in patients with delayed sleep phase disorder. MD, Mean difference (h); IV, inverse variance; I, estimate of the between study variance; W, weight (IV) given to each study is calculated by the inverse sum of the within study and between study variance estimates.

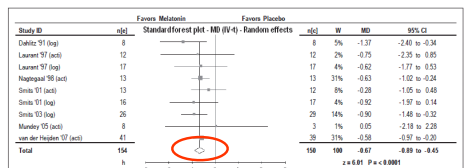


Figure 3 Clock hour of sleep onset in patients with delayed sleep phase disorder. MD, Mean difference (h); IV, inverse variance; I, estimate of the between study variance; W, weight (IV) given to each study is calculated by the inverse sum of the within study and between study variance estimates.

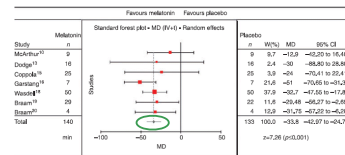


Figure 2: Effects of melatonin on sleep latency (MD) compared to placebo. The x-axis represents MD in minutes. The y-axis represents the size of the effect of melatonin when all studies are combined. MD, mean difference; CI, 95% confidence interval.

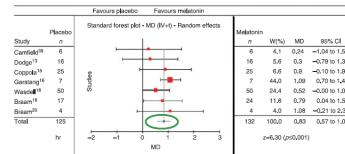


Figure 3: Effects of melatonin on sleep latency (MD) compared to placebo. The x-axis represents MD in minutes. The y-axis represents the size of the effect of melatonin when all studies are combined. MD, mean difference; CI, 95% confidence interval.

Evidence based medicine



- Theoretische basis
 - DLMO is cruciaal voor diagnostiek en behandeling van biologische klok stoornissen
- Gerandomiseerd placebo gecontroleerd onderzoek / meta analyses
 - Melatonine heeft geen effect bij onbekende DLMO en sterk effect bij late DLMO.
- Klinische ervaring
- Personalized sleep medicine

Evidence based medicine: a movement in crisis? BMJ. 2014; 348: g3725.



Evidence based medicine



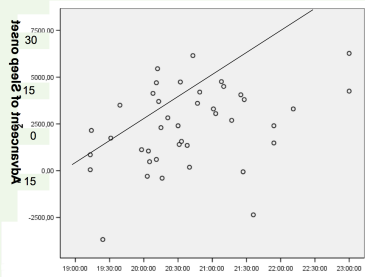
- Theoretische basis
 - DLMO is cruciaal voor diagnostiek en behandeling van biologische klok stoornissen
- Gerandomiseerd placebo gecontroleerd onderzoek / meta analyses
 - Melatonine heeft effect bij onbekende DLMO en sterk effect bij late DLMO.
- Klinische ervaring
- Personalized sleep medicine

Evidence based medicine: a movement in crisis? BMJ. 2014; 348: g3725.



Voorspelt de DLMO het behandelingseffect van melatonine?

Hoe later de DLMO, des te sterker het effect van melatonine.



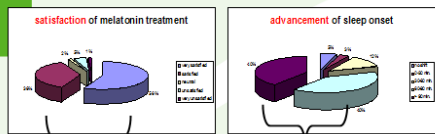
Df=1,36; R=0.42 p=0.008

Van der Heijden et al: Journal of Sleep Research (2005) 14: 187-194

Patient reported outcome measures (PROM)

Melatonin administered 2-3 hours before DLMO in children aged 6-12 yr.

(n=200)



Very satisfied and satisfied: 91 %

Sleep onset advancement > 60 min.: 80 %

Resultaten prom

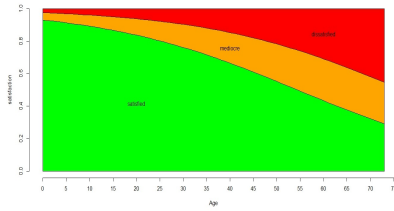


Figure 1: Cumulative probability plot between age (x-axis) and treatment satisfaction fraction (y-axis) showing that treatment satisfaction diminish with the increase of age.



MTSQ outcome	Satisfied patients 71.6% (n=160)		Medicine patients 11.8% (n=24)		Dissatisfied patients 8.4% (n=19)		Statistical test
	Male n=77	Female n=81	Male n=0	Female n=15	Male n=0	Female n=10	
Mean age years (SD)	20.0 (14.6)		32.5 (21.8)		38.2 (13.8)		
Mean dose mg (SD)	2.20 (1.64)		2.35 (1.40)		4.16 (3.1)		
Sleep onset time	Improved	98.1%	91.7%	38.8%	Chi(2)=83.1		P<0.001
	No change	1.9%	8.3%	61.2%			
Sleep maintenance	Improved	30.6%	12.5%	0.0%	Chi(4)=22.3		P<0.001
	No change	55.6%	45.8%	89.5%			
Wakes up time	Improved	13.8%	41.7%	10.5%	Chi(4)=32.9		P<0.001
	No change	55.3%	37.5%	5.3%			
Mood	Improved	21.3%	25.0%	10.5%	Chi(4)=27.1		P<0.001
	No change	41.3%	66.7%	84.2%			
Daytime sleepiness	Less sleep	22.5%	37.5%	84.2%	Chi(4)=36.7		P<0.001
	No change	55.9%	25.0%	0.0%			
Daytime tiredness	More tired	41.3%	66.7%	84.2%	Chi(4)=55.1		P<0.001
	Less tired	3.1%	8.3%	5.3%			
Pre melatonin treatment headache complaints	Yes headache	40.0%	33.3%	47.4%	Chi(2)=0.9		P=0.648
	No headache	60.0%	66.7%	52.6%			
Headache during melatonin treatment† (n=22)	Less headache	57.8%	22.2%	0.0%	Chi(4)=17.3		P=0.002
	No changes	34.4%	44.4%	89.6%			
	More headache	7.8%	33.3%	11.1%			

Table 1: Relationship between melatonin satisfaction on sleep quality parameters, daytime function parameters and headache complaints.
† Only patients that indicated having prior melatonin treatment headache complaints. (Female, Female)

Evidence based medicine

- Theoretische basis
 - DLMO is cruciaal voor diagnostiek en behandeling van biologische klok stoornissen
 - Gerandomiseerd placebo gecontroleerd onderzoek / meta analyses
 - Melatonine heeft geen effect bij onbekende DLMO en sterk effect bij late DLMO.
- Klinische ervaring
 - Hoer later de DLMO hoe sterker het effect van melatonine
 - Hoog tevredenheidspercentage melatonine behandeling bij bekende DLMO
- Personalized sleep medicine
 - Naast DLMO bepalen leeftijd, co-morbiditeit en verwachtingspatroon van de individuele patiënt het resultaat van behandeling



Dim Light Melatonin Onset (DLMO)
bij
biologische klok slaapproblemen:

- Cruciaal voor diagnostiek en behandeling
- Essentieel voor personalised sleep medicine
- DLMO onbetrouwbaar, kort na staken melatonine behandeling
 - Eerst DLMO meten, dan pas behandeling starten!

