

Het eerste melatonine congres 06-11-2015

Dr. Ingrid Verbeek
somnoloog



stelling

Een somnoloog heeft geen DLMO bepaling nodig om een delayed sleep phase syndroom te diagnosticeren en te behandelen.

Disclosure: ik heb geen belang!

Casus Robert, 40 jaar

- Verwijzing van huisarts: “Slaapproblemen, lang gedacht dat het aan psyche zou liggen. Daar is veel bereikt maar slaap blijft een probleem. Hij is bij een ander slaapcentrum geweest maar niet verder gekomen. Gaarne nader onderzoek”.
- Elders (uit brief): ‘endogene melatonineproductie komt op tijd op gang (DLMO 21.15) maar blijft aan de lage kant’ -> proefbehandeling melatonine 5 mg om 20.00 uur -> geen positief effect -> stop. Volgens patiënt advies gekregen om vroeger naar bed te gaan.
- CSG Kempenhaeghe: combi-intake (arts-psycholoog): geen organische slaapstoornis. Werkdiagnose: chronische insomnie met psychiatrische comorbiditeit en psychofysiologische kenmerken.

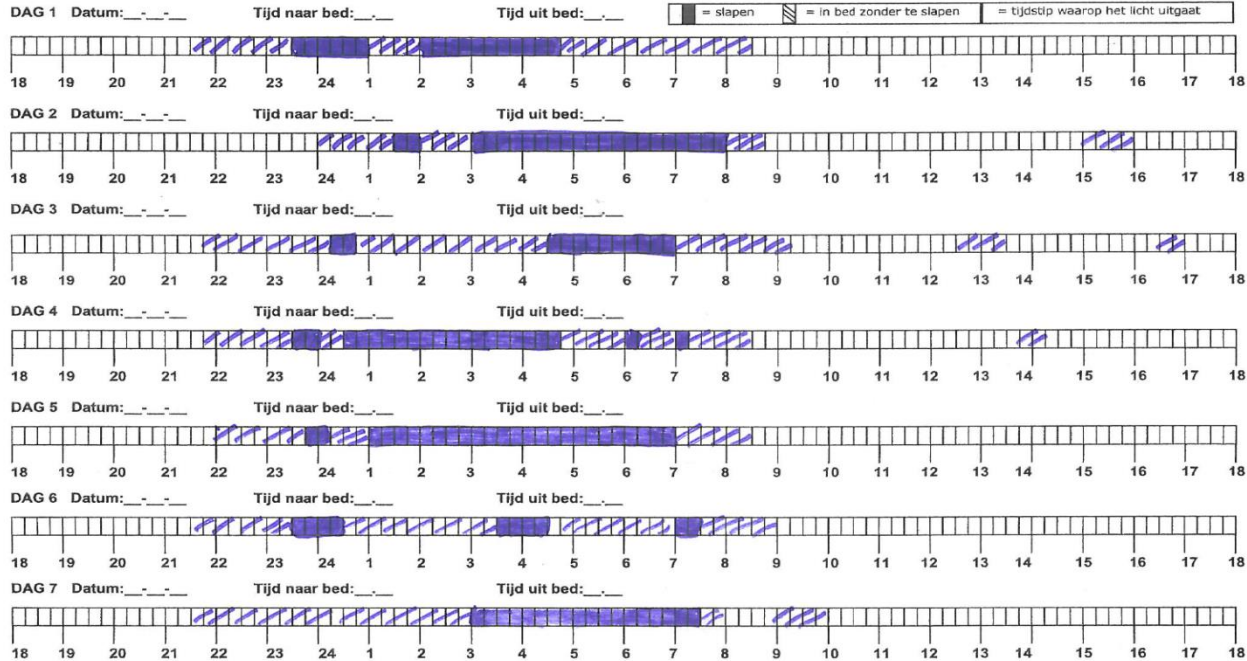
Centrum voor Slaapgeneeskunde

Slaap/waakkalender

Verwijzer: _____ Aanvraagnummer: _____
 Ingevuld door: _____ periode: _____
 Voornaamste klacht: _____

Naam: Robert (m/v)
 Geboortedatum: - 50 jaar
 Patiëntnummer: _____

Kempenhaeghe



Casus Robert, 40 jaar (vervolg)

Behandeling:

- Sinds half jaar dialectische gedragstherapie vanwege emotieregulatie problematiek (persoonlijkheidsstoornis NAO). Mindfulness en crisisvaardigheden.
- psycho-educatie slaap
- Slaap hygiënische adviezen:
 - Maximaal acht uur op bed
 - Overdag momenten van ontspanning/meditatie opzoeken
 - Opstaan als hij onrustig is in de nacht en even gaan mediteren

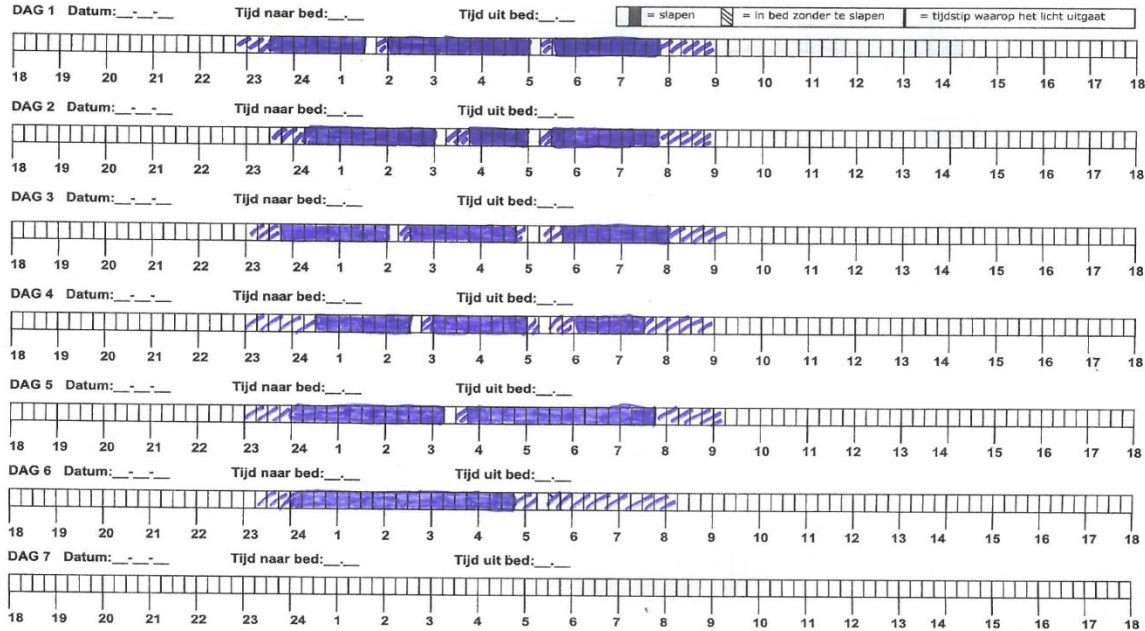
Centrum voor Slaapgeneeskunde

Slaap/waakkalender

Verwijzer: _____ Aanvraagnummer: _____
 Ingevuld door: _____ periode: _____
 Voornaamste klacht: _____

Naam: Robert (m/v)
 Geboortedatum: ____-____-____
 Patiëntnummer: 50 jaar


Kempinhaeghe



- DLMO bepaling leidde tot klachten in stand houdend advies (vroeger naar bed gaan).
- Behandeling met melatonine gaf geen meerwaarde.

Casus Anja, 23 jaar

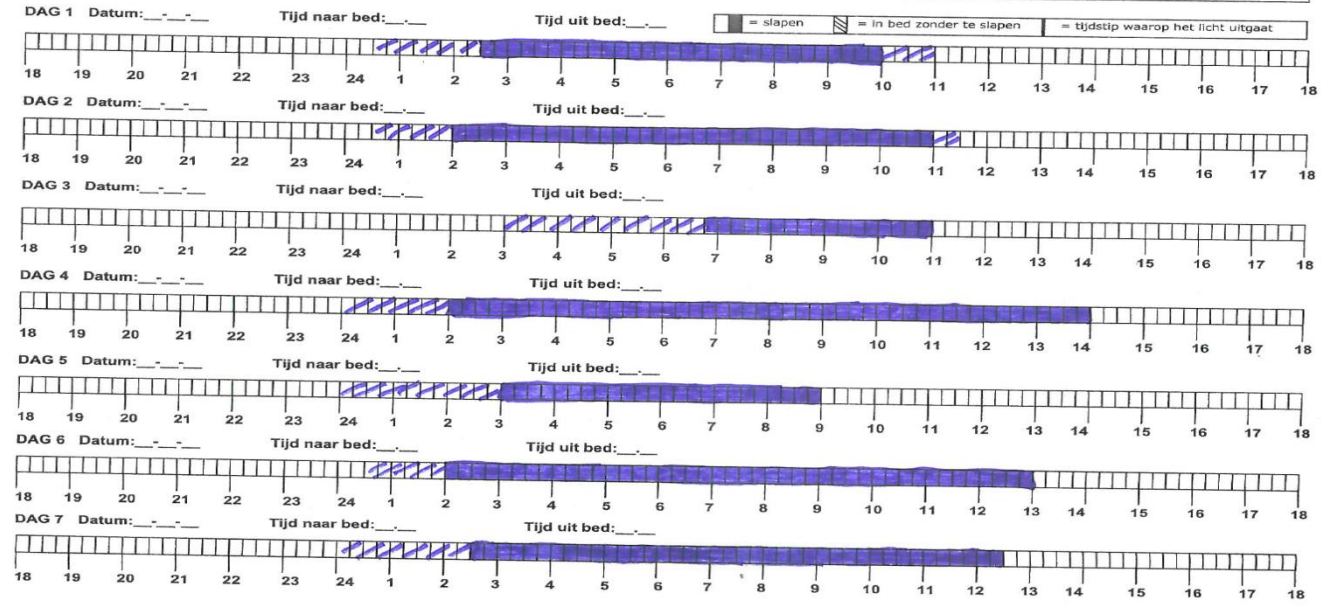
- Al jaren inslaapproblemen
- Sinds één jaar verslapen, dat was reden om hulp te zoeken
- Uitlokkende factor: het ging uit met haar vriend (die haar altijd wakker maakte)
- Elders voorgeschreven: melatonine 5 mg bij tijd naar bed.

Centrum voor Slaapgeneeskunde **Slaap/waakkalender**

Verwijzer: _____ Aanvraagnummer: _____
 Ingevuld door: _____ periode: _____
 Voornaamste klacht: _____

Naam: Anja (m/v)
 Geboortedatum: _____
 Patiëntnummer: 23 jaar


 Kempenhaeghe



Delayed Sleep-Wake Phase Disorder, ICSD-3 (2014)

- Significante vertraging in fase van de belangrijkste slaap episode in relatie tot de gewenste slaap tijd en tijdstip van opstaan.
- Symptomen bestaan minimaal drie maanden.
- Als patient zijn/haar eigen ritme mag kiezen is er een goede slaap die verschoven is op het 24-uurs slaap/waak patroon.
- Slaapdagboek en indien mogelijk actigrafie gedurende 7-14 dagen laten delay zien in timing van slaap.
- Er is geen andere verklaring (medisch, neurologisch, psychologisch, medicatie, middelen gebruik).

Martin&Eastman (2002): Sleep logs of young adults with self-selected sleep times predict the dim light melatonin onset.

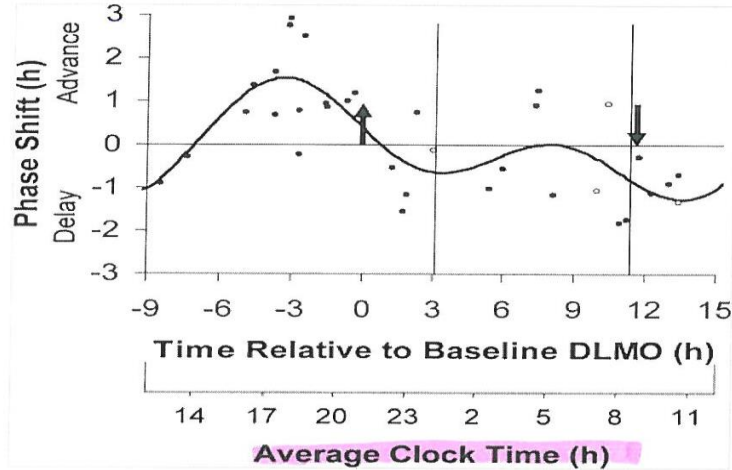
- DLMO is sterk gecorreleerd met het midden tijdstip van thuis slaap (home sleep midpoint) ($r=0,89$, variatie <1 hr)
- Conclusie: circadiane fase in normale, gezonde dag-actieve jong volwassenen kan zorgvuldig voorspeld worden door gebruik van slaapdagboek (en actigrafie) zelfs als de bedtijden onregelmatig zijn.

Burgess, Revell, Molina & Eastman.

***Human phase response curves to three days of daily melatonin: 0,5 mg versus 3,0 mg.
J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(7): 3325–3331.***

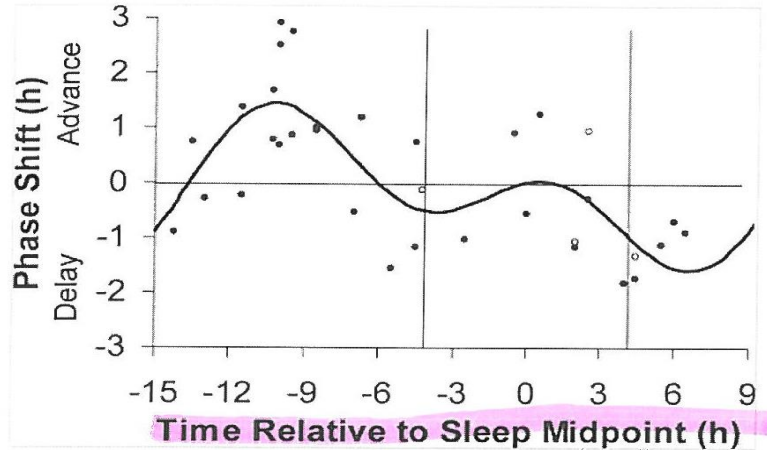
- N=34 gezonde volwassenen (gemiddelde leeftijd 25,3 jaar)
- Ultradian dim licht/donker cyclus (2,5:1,5) om confounding fase shifts te vermijden
- DLMO = tijdpunt waar 'smoothed melatonin curve' drempel (gemiddelde van vijf opeenvolgende lage dagwaarden + 2 SD) overschrijdt en minimaal 4 uur boven de drempel blijft (elk half uur sampling melatonine)
- Phase shift = baseline DLMO – eind DLMO.
- PRC relatief tot DLMO and home sleep midpoint (bij fixed slaaptijden) werd gebruikt
- Sleep midpoint benadert circadian fase beter dan bedtijd of waaktijd

Figure 2



The three-pulse PRC to 0.5 mg of exogenous oral melatonin generated from subjects free-running during 3 d of an ultradian light/dark cycle (LD 2.5:1.5). Phase shifts of the circadian clock, measured by changes in the timing of the DLMO, are plotted against the time of administration of the melatonin pill relative to the baseline DLMO (*top x-axis*). The average baseline DLMO is represented by the *upward arrow*, the average baseline DLMO by the *downward arrow*, and the average assigned baseline sleep times at home from before the laboratory sessions are enclosed by the *vertical lines*. Each dot represents the phase shift of an individual subject, calculated by subtracting the phase shift during the placebo session (free-run) from the phase shift during the melatonin session. The *open circles* represent the four women who had varying hormone levels during the study due to the use of hormonal birth control. The *curved line* illustrates the dual harmonic curve fit. The average clock time axis (*bottom x-axis*) corresponds to the average baseline sleep times at home.

Figure 3



The three-pulse PRC to 0.5 mg of exogenous oral melatonin generated from subjects free-running during 3 d of an ultradian light/dark cycle (LD 2.5:1.5). Phase shifts of the circadian clock, measured by the DLMO, are plotted against the time of administration of the melatonin pill relative to the midpoint of each individual's assigned baseline sleep schedule at home from before the laboratory sessions. The vertical lines represent the average assigned baseline bedtime and wake time. Each dot represents the phase shift of an individual subject, calculated by subtracting the phase shift during the placebo session (free-run) from the phase shift during the melatonin session. The open circles represent the four women who had varying hormone levels during the study due to the use of hormonal birth control. The curved line illustrates the dual harmonic curve fit.

Diagnose & behandeling: DLMO niet nodig!

- Midpoint homesleep betrouwbaar alternatief voor DLMO. Dit is betrouwbaar, eenvoudig en goedkoop te bepalen met slaapdagboek en/of actigrafie.
- Er is geen 'melatoninepunt', er is een range waarin je goed zit met voorschrijven van melatonine.
- Oké, als er een betrouwbare objectieve diagnostische test is wil je die wel gebruiken. Is die er?

DLMO (on)betrouwbaarheid

- Bij ouderen 24% onvoldoende speeksel voor analyse (*Gooneratne et al, J Pineal Res, 2003*)
- Elk uur DLMO bepalen geeft 'redelijke schatting' van de circadiane fase (*Molina & Burgess, Chronobiol Int, 2011*) maar:
 - >19% meer dan 30 min. afwijking t.o.v. half uurlijkse sampling
 - 3pg/ml drempel t.o.v.3k (gemiddelde + 2SD van laagste punt) geeft weliswaar minder variatie maar schat DLMO 22-24 minuten later
- 62,5% zorgvuldige DLMO schatting thuis vergeleken in lab (*Pullman et al, Sleep Med, 2012*)

DLMO bepaling – nog meer nadelen

- Relatief dure bepaling
- Omslachtig (bepaling is niet in elk centrum mogelijk)
- DLMO is niet gevalideerd als diagnostisch instrument voor DSPS (Wat is de definitie van DSPS o.b.v. DLMO, vanaf welk tijdstip?)
- Farmacokinetiek: biologische beschikbaarheid van melatonine varieert van 9-33%. Is afhankelijk van leeftijd, cafeïne gebruik, roken, orale anticonceptie, voedsel inname en fluvoxamine en metabolisme (Harpsøe et al., clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. Eur J clin Pharmacol, 2015).

Wanneer is een DLMO bepaling zinvol?

- Verdenking op 'free-running-type' (bijvoorbeeld visus < 20%)
- Mensen met zwakke time-cues (geïsoleerd leven)
- Als standaard chronotherapie met getimedede lichttherapie niet werkt
- Bij twijfel in diagnose DSPS en paradoxale insomnia (PSG geeft dan echter ook uitkomst)

DLMO bepaling is niet noodzakelijk voor het leveren van goede klinische zorg.

- 'Midpoint of home sleep' correleert goed met DLMO en is eenvoudig te bepalen met slaapdagboek en actigrafie.
- Er is een range waarin je goed zit met melatonine en licht (phase response curve, geen phase response punt).
- DLMO is geen gevalideerd en betrouwbaar diagnostisch instrument.
- Eens dat OTC melatonine bijsluiter (1-2 uur voor slapen gaan) niet klopt. Timing en dosering moet besproken worden met somnoloog (maar DLMO bepaling is daarvoor niet noodzakelijk)!

Hoe ging het verder met Anja?

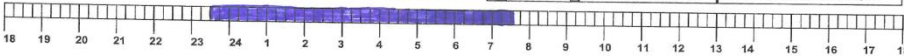
- Behandeling:
 - Melatonine 1 mg 3 uur voor tijd naar bed (reminder op telefoon)
 - Chronotherapie 1.00-9.00
 - In tweede instantie lichttherapie erbij

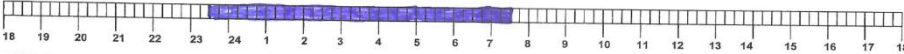
Centrum voor Slaapgeneeskunde **Slaap/waakkalender**

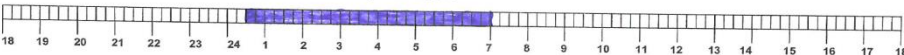
Naam: Anja (m/v) Geboortedatum: ____-____-____
 Verwijzer: _____ Aanvraagnummer: _____
 Ingevuld door: _____ periode: _____
 Voornaamste klacht: _____

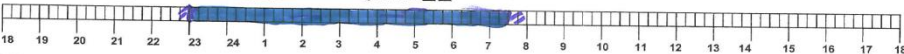
Patiëntnummer: 23 jaar


= slapen = in bed zonder te slapen = tijdstip waarop het licht uitgaat

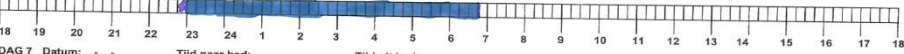
DAG 1 Datum: ____-____-____ Tijd naar bed: ____ Tijd uit bed: ____


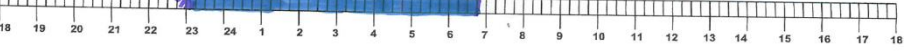
DAG 2 Datum: ____-____-____ Tijd naar bed: ____ Tijd uit bed: ____


DAG 3 Datum: ____-____-____ Tijd naar bed: ____ Tijd uit bed: ____


DAG 4 Datum: ____-____-____ Tijd naar bed: ____ Tijd uit bed: ____


DAG 5 Datum: ____-____-____ Tijd naar bed: ____ Tijd uit bed: ____


DAG 6 Datum: ____-____-____ Tijd naar bed: ____ Tijd uit bed: ____


DAG 7 Datum: ____-____-____ Tijd naar bed: ____ Tijd uit bed: ____


Wat is de plek van melatonine in de behandeling?

Gedrag Terugbrengen naar één biomarker laat invloed van co-morbide factoren (gedrag!) ten onrechte buiten beschouwing. DLMO is een afspiegeling van je gedrag.

Licht getimedede blootstelling aan licht is krachtige manier om fase te verschuiven. Vergeet licht niet als manier om ritmes te beïnvloeden!

Behandel de patiënt, niet de DLMO...



Figure 1

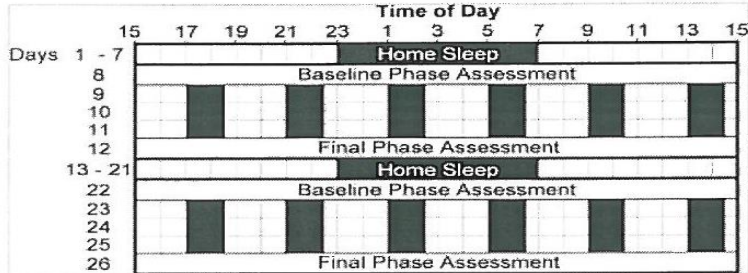
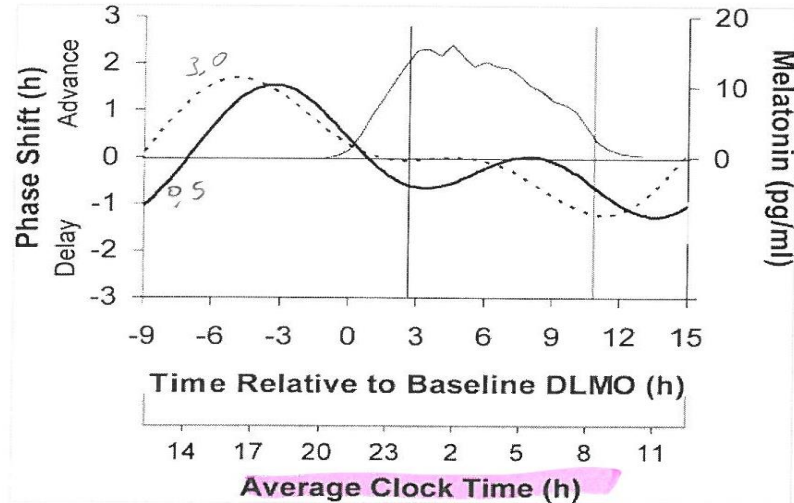


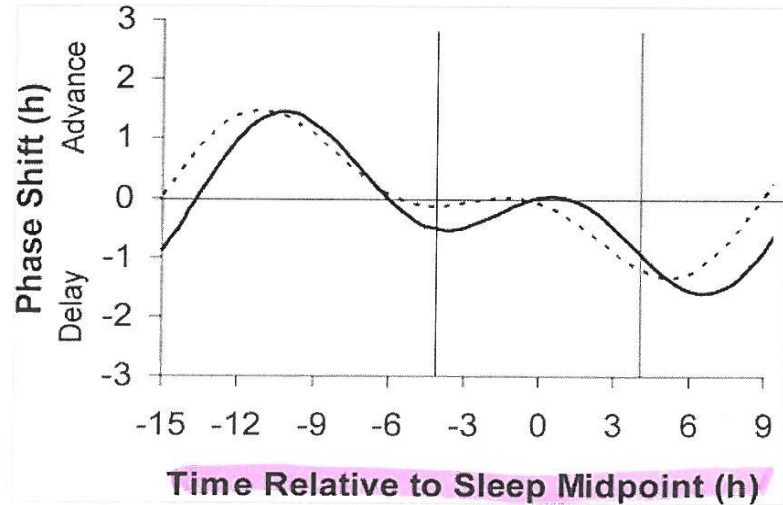
Diagram of the protocol. Subjects slept on a fixed sleep schedule (8 to 9 h per night) tailored to their habitual sleep times for 7 d (example of 2300 to 0700 h shown in figure), and then participated in a laboratory session for 5 d. Subjects returned to sleeping on the fixed sleep schedule for 9 d before returning for a second laboratory session. During the phase assessments, on d 8, 12, 22, and 26, saliva was sampled every 30 min in dim light (<5 lux) to measure the entire melatonin profile and calculate the DLMOs. There were 3 d of an ultradian light/dark cycle during each laboratory session in which subjects lay on cots in the dark (0 lux) for 1.5 h, were permitted to sleep (represented by *black bars*), and were kept awake for 2.5 h in room light [<150 lux, 37.3 ± 13.8 lux (mean \pm SD)] and were permitted to eat and drink *ad libitum*. For each of the 3 ultradian days, subjects were given a pill at the start of one of the wake episodes, thus at the same clock time each day. During one laboratory session, the pill was melatonin (0.5 mg immediate release), and during the other session it was placebo, counterbalanced, double-blind. Different groups of three to four subjects received the pills at the start of different awake episodes to cover the entire 24-h day. The phase shift during each laboratory session was the baseline DLMO minus the final DLMO. The phase shift (free-run) during the placebo session was subtracted from the phase shift during the melatonin session and plotted against the time of melatonin administration relative to baseline DLMO or relative to home sleep midpoint to generate the PRCs.

Figure 4



The dual harmonic curve fits to the three-pulse PRC generated to 0.5 mg of exogenous oral melatonin (solid curve) and to 3.0 mg of exogenous oral melatonin (dashed curve). Phase shifts of the DLMO (left y-axis) are plotted against the time of administration of the melatonin pill relative to the baseline DLMO (top x-axis). The average baseline melatonin profile (thin line, right y-axis) and the average assigned baseline sleep times from before the laboratory sessions (vertical lines) for both groups are shown. The average clock time axis (bottom x-axis) corresponds to the average baseline sleep times at home.

Figure 5



The three-pulse PRC to 0.5 mg (solid curve) and 3.0 mg (dashed curve) of exogenous oral melatonin generated from subjects free-running during 3 d of an ultradian light/dark cycle (LD 2.5:1.5). Phase shifts of the circadian clock, measured by the DLMO, are plotted against the time of administration of the melatonin pill relative to the midpoint of each individual's assigned baseline sleep schedule at home before the laboratory sessions. The vertical lines show the average assigned baseline bedtime and wake time.

Samenvattend

- Maximum advances 0,5 mg melatonin taken 3 h before DLMO or 10 h before sleep midpoint.
- Maximum advances 3 mg melatonin taken 5 h before DLMO or 7 h before sleep midpoint.
- Peak advance en delay is 2 h later for 0,5 mg dose
- Als dosis op optimale tijd gegeven wordt hebben beiden vergelijkbare verschuiving.
- Melatonine nemen bij bedtijd zal weinig invloed hebben op circadiane fase
- Sleep midpoint benadert circadian phase beter dan bedtijd of waaktijd (maar waarschijnlijk niet zo goed als DLMO)
- Grootste advance shift van exogene melatonine als endogene level laag is.
- 3 mg dosis produceert meest waarschijnlijk grotere fase verschuiving dan 0,5 mg dosis (?)

Een praktische aanpak

- ***Bjornvatn et al.(2009): a practical approach to circadian rhythm sleep disorders***
 - Nadir is gewoonlijk 2 h voor ontwaken (makkelijk bij regelmatige bedtijden). Lastig bij medicatie, alcohol, drugs, onregelmatig werk.
 - Laat patiënt spontaan ontwaken en start licht aansluitend, melatonine 12 uur uit fase met licht
 - Elke dag 30-60 minuten eerder opstaan met wekker en aansluitend licht 30 min.
 - Dit dagelijks 2-4 weken aanhouden
 - Licht combineren met melatonine kan circadiane aanpassing faciliteren
 - Maximale shifts als melatonine rond zonsopgang of zonsondergang gegeven wordt
- ***Behandelgewoonte CSG hierop gebaseerd:***
 - Starten met chronotherapie met lichttherapie
 - Melatonine toevoegen als:
 - Licht en chronotherapie onvoldoende effectief is
 - Erg grote verschuiving in bedtijden o.b.v. slaapdagboek en actigrafie te zien is.
 - Dosis en tijdstip: 1 mg 12 uur uit fase met licht (3 uur voor TNB)

AASM Clinical Practice Guideline

Auger et al. (2015): Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian sleep-wake disorders: ASWPD, DSWPD, N24SWD, and ISWRD. An update for 2015. *J Clin Sleep Med*, 11, 10, 1199-1236.

Table 5—Overview of AASM recommendation status for Intrinsic CRSWD treatments

Treatment	ASWPD	DSWPD	N24SWD	ISWRD
Prescribed sleep-wake scheduling	No Recommendation	No Recommendation	No Recommendation	No Recommendation
Timed physical activity/exercise	No Recommendation	No Recommendation	No Recommendation	No Recommendation
Strategic avoidance of light	No Recommendation	No Recommendation	No Recommendation	No Recommendation
Light therapy	5.1.4a WEAK FOR (adults)	No Recommendation	No Recommendation	5.4.4a WEAK FOR (elderly with dementia)
Sleep-promoting medications	No Recommendation	No Recommendation	No Recommendation	5.4.5a STRONG AGAINST (elderly with dementia)
Timed oral administration of melatonin or agonists	No Recommendation	5.2.6.1a WEAK FOR (adults with and without depression) 5.2.6.2.1a WEAK FOR (children/adolescents without comorbidities) 5.2.6.2.2a WEAK FOR (children/adolescents with psychiatric comorbidities)	5.3.6.1a WEAK FOR (blind adults) No Recommendation (sighted)	5.4.6.1a WEAK AGAINST (elderly with dementia) 5.4.6.2a WEAK FOR (children/adolescents with neurologic disorders)
Wakefulness-promoting medications	No Recommendation	No Recommendation	No Recommendation	No Recommendation
Other somatic interventions	No Recommendation	No Recommendation	No Recommendation	No Recommendation
Combination treatments	No Recommendation	No Recommendation (adults) 5.2.9.2a WEAK FOR (light therapy + multicomponent behavioral interventions for children/adolescents)	No Recommendation	5.4.9.1a WEAK AGAINST (combination treatment of light and melatonin for demented, elderly patients)