

Op tijd uit bed met melatonine?

Esther Simons, Liesbeth Timmermans

In onze praktijk meldde zich een 29-jarige patiënte die moeite had met vroeg opstaan. Ze vraagt of melatonine haar slaap-waakritme kan verbeteren. Wij onderzochten of melatonine de ontwaaktijd vervoegt bij patiënten met het vertraagdeslaapfasesyndroom. Dit lijkt het geval, hoewel het bewijs beperkt is, de veiligheid van langdurig gebruik niet bekend is en verkeerd gebruik averechtse effecten kan veroorzaken. Wanneer dit wordt uitgelegd, hoeft kortdurend gebruik niet ontraden te worden aan patiënten met het vertraagdeslaapfasesyndroom.

Bij 1 op de 30 jongvolwassenen is sprake van het vertraagdeslaapfasesyndroom.¹ Bij hen komt de dagelijkse endogene melatonineproductie te laat op gang, waardoor het slaap-waakritme consequent wordt verlaat. De kwaliteit van de slaap is goed, maar door een structurele verschuiving van het slaap-waakritme is het moeilijk om op conventionele tijden in te slapen en op te staan. De diagnostische criteria zijn beschreven in de NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen.² Hierin wordt geadviseerd om naar de tweede lijn te verwijzen, waar het vrij verkrijgbare melatonine een behandeloptie is. In 2016 ontraadde het NHG huisartsen om zelf melatonine te starten in verband met het risico op averechtse effecten, zoals inslaapproblemen en slaperigheid overdag.³ Deze worden veroorzaakt door een te late inname, een te hoge dosering of een vertraagde afbraak, wat bij 10% van de populatie voorkomt. Kortdurend gebruik lijkt veilig, maar onderzoek naar langdurig (> 29 weken) gebruik ontbreekt.⁴ Wij wilden weten of melatonine de ontwaaktijd bij volwassenen met het vertraagdeslaapfasesyndroom vervoegt.

METHODEN

Op 21 oktober 2021 zochten we met synoniemen van de zoektermen 'melatonine' en 'vertraagdeslaapfasesyndroom' in PubMed en de Cochrane Library naar RCT's, systematische reviews en meta-analyses die de ontwaaktijd (of opstatijd) bij gebruik van melatonine en placebo vergeleken bij patiënten met het vertraagdeslaapfasesyndroom. We zochten naar artikelen gepubliceerd vanaf 2009, omdat de meest recente relevante meta-analyse die in de NHG-Standaard is opgenomen toen is uitgevoerd. Onderzoeken naar (uitzonderlijk) kinderen, psychiatrische comorbiditeit en melatonine gecombineerd met andere interventies excludeerden we.

De zoekopdracht leverde 49 artikelen op. Na screening op relevantie op basis van titel, abstract en eventueel de tekst bleven er 2 meta-analyses en 2 RCT's over. We selecteerden de meta-analyse van Van Geijlswijk et al. uit 2010, omdat deze beter bij de onderzoeksvraag aansluit en omdat de andere meta-analyse geen nieuwe relevante RCT's beschrijft.^{5,6}



Melatonine kan de ontwaaktijd vervoegen bij vertraagdeslaapfasesyndroom.

Foto: Shutterstock

Van Geijlswijk et al. beschrijven 5 RCT's over volwassenen, waarvan alleen Dahlitz et al. uit 1991 en Munday et al. uit 2005 de ontwaaktijd rapporteerden.^{7,8} De RCT's van Saxvig et al. uit 2014 en Sletten et al. uit 2018 zijn gepubliceerd na deze meta-analyse en namen we ook mee.^{9,10} Alle geïncludeerde RCT's onderzochten het effect van melatonine op het slaap-waakritme.⁷⁻¹⁰ De ontwaaktijden zijn via zelfrapportage en/of actigrafie (bewegingsregistratie door een smartwatch) geregistreerd. De deelnemers waren voornamelijk adolescenten (leeftijdsspreiding 14-65 jaar).

RESULTATEN

Dahlitz et al. verrichtten een cross-overonderzoek met 8 tweedelijnspatiënten, die dagelijks om 22:00 uur 5,0 mg melatonine of een placebo innamen, elk gedurende 4 weken. De onderzoekers maten een significante vervoeging van de ontwaaktijd van 117 minuten ($p = 0,001$) in de interventiegroep via dagelijkse zelfrapportage gedurende de trial.

Munday et al. randomiseerden 22 eerste- en tweedelijnspatiënten, van wie 11 patiënten uitvielen. Opmerkelijk is dat de controlegroep al op de baseline gemiddeld 102 minuten eerder opstond dan de interventiegroep en dat in de interventiegroep verschillende doseringen melatonine (0,3 mg en 3,0 mg) zijn gebruikt. De patiënten kozen het innametijdstip 1,5 tot 6,5 uur voor de stijging in endogene melatonineproductie en vervoegden dit na 2 weken met 1 uur. Met actigrafie vonden de onderzoekers een vervoeging van 75 minuten in ontwaaktijd in de interventiegroep. Ze meldden niets over de significantie. Saxvig et al. deden onderzoek naar melatonine met lichtthe-

rapie, maar stelden ook een interventie- en controlegroep zonder lichttherapie samen. Deze groepen bevatten elk 10 eerstelijnspatiënten, die 2 weken werden vervolgd. De patiënten namen 12 uur na het ontwaken 3,0 mg melatonine of een placebo in, niet eerder dan 20:00 uur. Daarnaast moesten patiënten de opstatijd dagelijks ten minste 1 uur vervroegen, tot de gewenste opstatijd was bereikt. Met zelfrapportage vonden de onderzoekers in de interventiegroep een 3 minuten grote verbetering in ontwaaktijd. Ze berekenden geen significantie. Sletten et al. onderzochten 104 eerste- en tweedelijnspatiënten die gedurende 4 weken 1 uur voor de gewenste bedtijd 0,5 mg melatonine of een placebo innamen. Patiënten moesten ten minste 5 dagen per week de gewenste bedtijd aanhouden. De onderzoekers zagen via zelfrapportage in de interventiegroep een significante vervroeging van 38 minuten ($p = 0,003$) in ontwaaktijd. Met actigrafie vonden ze geen significant verschil. Zowel Sletten et al. als Saxvig et al. vonden een significante vervroeging in ontwaaktijd vergeleken met de baselinemetingen in de melatonine- en placebogroep. In deze onderzoeken kregen beide groepen aanvullende instructies over slaaptijden.

KWALITEIT

Van Geijlswijk et al. scoren de kwaliteit van de onderzoeken op de Downs and Black-checklist (van 0 tot 28). Het onderzoek van Dahlitz et al. scoorde goed (25 punten) en dat van Munday et al. gemiddeld (19 punten). Met de checklists in het boek *Inleiding in de evidence-based medicine* scoren de meta-analyse van Van Geijlswijk et al. en de RCT's van Dahlitz et al., Saxvig et al. en Sletten et al. goed.¹¹ De RCT van Munday et al. scoort matig vanwege relevante verschillen tussen de groepen aan het begin van de trial, een aanzienlijke uitval en het gebruik van wisselende doseringen melatonine.⁸

BESCHOUWING EN CONCLUSIE

Melatonine lijkt de ontwaaktijd te kunnen vervroegen bij patiënten met het vertraagdeslaapfasesyndroom. Bij die conclusie moeten we enkele kanttekeningen plaatsen: de meeste onderzoeken hadden een kleine omvang en de toedieningstijden en doseringen verschilden. Het effect was minder duidelijk tot afwezig in onderzoeken waarin patiënten aanvullende instructies over slaaptijden kregen. Deze onderzoeken vonden namelijk ook een significante vervroeging in ontwaaktijd in de placebogroepen.

Volgens ons hoeft kortdurend gebruik van melatonine om eerder te ontwaken niet afgeraden te worden aan gezonde volwassenen met het vertraagdeslaapfasesyndroom, mits ze de volgende uitleg krijgen: de doseringen tussen de 0,5 mg en 5,0 mg ingenomen voor 22:00 uur zijn onderzocht en effectief bevonden, verkeerd gebruik of vertraagde afbraak kan averechtse effecten geven, het bewijs voor de effectiviteit is beperkt en de veiligheid op de lange termijn is niet bekend. Instructies over bed- en opstatijden blijken ook effectief in het vervroegen van de ontwaaktijd. Meer onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van melatonine is nodig voor melatonine actief aangeraden kan worden. ■

LITERATUUR

1. Sivertsen B, Harvey AG, Gradisar M, Pallesen S, Hysing M. Delayed sleep-wake phase disorder in young adults: prevalence and correlates from a national survey of Norwegian university students. *Sleep Med* 2021;77:184-91.
2. NHG-werkgroep Slaapproblemen en slaapmiddelen. NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen. Utrecht: NHG, 2014. Geraadpleegd op 10 november 2021.
3. Nederlands Huisartsen Genootschap. Melatonine: baat het niet, het schaadst mogelijk wel. 2016. Beschikbaar via: <https://www.nhg.org/actueel/nieuws/melatonine-baat-het-niet-het-schaadt-mogelijk-wel>. Geraadpleegd op 10 november 2021.
4. Besag FMC, Vasey MJ, Lao KSJ, Wong ICK. Adverse events associated with melatonin for the treatment of primary or secondary sleep disorders: a systematic review. *CNS Drugs* 2019;33:1167-86.
5. Van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* 2010;33:1605-14.
6. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2017;34:10-22.
7. Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkes JD. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991;337:1121-4.
8. Munday K, Benloucif S, Harsanyi K, Dubocovich ML, Zee PC. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep* 2005;28:1271-8.
9. Saxvig IW, Wilhelmsen-Langeland A, Pallesen S, Vedaa O, Nordhus IH, Bjorvatn B. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleep. *Chronobiol Int* 2014;31:72-86.
10. Sletten TL, Magee M, Murray JM, Gordon CJ, Lovato N, Kennaway DJ, et al. Delayed Sleep on Melatonin (Del-SoM) Study Group. Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: a double-blind, randomised clinical trial. *PLoS Med* 2018;15:e1002587.
11. Offringa M, Scholten RJPM. *Inleiding in evidence-based medicine*. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2018.

Simons EMF, Timmermans L. Op tijd uit bed met melatonine? *Huisarts Wet* 2022;65:DOI:10.1007/s12445-022-1554-3.
Radboudumc, Huisartsenopleiding, Nijmegen; E.M.F. Simons, huisarts in opleiding, emf.simons@hotmail.com; L. Timmermans, gedragswetenschappelijk docent.
Mogelijke belangenverstreming: niets aangegeven.
Dit artikel is gebaseerd op een critically appraised topic. De onderzoeksvraag luidde: is melatonine effectief in het vervroegen van de ontwaaktijd bij volwassenen met het vertraagdeslaapfasesyndroom?