

Melatonine en slaapstoornissen: literatuuroverzicht en toetsing aan de psychiatrische praktijk

S. HUYSMANS, M. DE HERT, F. DESPLENTER

- ACHTERGROND** Slaapstoornissen zijn een frequent voorkomend probleem met een belangrijke impact op de levenskwaliteit. Gezien zijn fysiologische eigenschappen wordt melatonine in verband gebracht met de behandeling van slaapstoornissen. Bovendien is melatonine sinds 2007 door het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) erkend voor primaire insomnia bij volwassenen ouder dan 55 jaar voor een periode van maximaal 13 weken.
- DOEL** Analyse van de internationale literatuur over de indicatiestellingen en effectiviteit van melatonine voor slaapstoornissen en toetsing hiervan aan het gebruik in de praktijk.
- METHODE** Een narratieve literatuurstudie in PubMed, Cochrane en Web of Science, aangevuld met een retrospectief onderzoek van het voorschrijfgedrag binnen een universitair psychiatrisch ziekenhuis.
- RESULTATEN** De huidige evidentie voor het gebruik van melatonine voor insomnia en circadiane ritmestoornissen is laag. We merkten eveneens op dat de effectiviteit van melatonine voor de erkende indicatie van primaire insomnia in sommige richtlijnen in twijfel getrokken werd en dat de verschillende studies ook heterogeen waren wat betreft uitkomstmaten, indicatiestellingen en geformuleerde adviezen. Bovendien voldeed slechts 19,6% van de voorschriften in het retrospectief onderzoek aan de officiële indicatiestelling volgens het EMA.
- CONCLUSIE** Deze studie toont aan dat melatonine voornamelijk offlabel gebruikt wordt. Globaal lijkt er sprake te zijn van een beperkte effectiviteit van melatonine, hetgeen een weerslag heeft op de indicatiestellingen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)12, 854-861

TREFWOORDEN circadiane ritmestoornissen, insomnia, melatonine, review



ARTIKEL



Slaapstoornissen zijn een frequent voorkomend probleem en beslaan een uitgebreid spectrum. Melatonine is een epifysehormoon dat afgegeven wordt volgens een circadian patroon waarbij de synthese het hoogst is gedurende de nacht, hetgeen correspondeert met een slaapsignaal (Tordjman e.a. 2017). Via een literatuurstudie proberen we de indicatiestellingen en effectiviteit van melatonine bij slaapstoornissen na te gaan.

De literatuur is heterogeen over de effecten van melatonine op de slaap. De gunstige effecten op slaapkwaliteit bij

kinderen, volwassenen en ouderen lijken voornamelijk gestaafd te zijn door empirische evidentie terwijl duidelijke bewijskracht uit studies vooralsnog lijkt te ontbreken (Tordjman e.a. 2017; Auld e.a. 2017). Een oudere richtlijn rond het gebruik van melatonine gaf zelfs aan dat het niet effectief was voor de behandeling van zowel primaire en secundaire insomnia als stoornissen in het circadiane ritme. Buscemi e.a. (2004) suggereerden een mogelijk positief effect van melatonine op de vertraagde slaapfase-stoornis.

Melatonine is in de Verenigde Staten vrij verkrijgbaar als voedingssupplement. In Europa is het sinds 2007 erkend door het Europees geneesmiddelenagentschap EMA voor primaire insomnie bij volwassenen ouder dan 55 jaar voor een periode van maximaal 13 weken (Lyseng-Williamson 2012; Auger e.a. 2015).

Melatonine wordt meestal goed verdragen. Als meest voorkomende bijwerkingen werden hoofdpijn, somnolentie, abdominale pijnen, palpaties beschreven (Lyseng-Williamson 2012). Minder frequent werden nasofaryngitis, artralgie, tachycardie, duizeligheid en misselijkheid aangegeven (Lyseng-Williamson 2012; Costello e.a. 2014). Als relatieve contra-indicaties worden interferenties met warfarine, excessieve sedatie na inname, zwangerschap en borstvoeding, epilepsie en een mogelijke interferentie met het voorkomen van type 2-diabetes genoemd (Auger e.a. 2015).

METHODE

Literatuuronderzoek

We voerden een literatuuronderzoek uit via PubMed, Cochrane en Web of Science naar studies gepubliceerd in de periode van 1 januari 2000-1 januari 2019. De volgende zoektermen werden gebruikt: 'primary sleep disorder', 'sleep-wake disorder', 'insomnia', melatonin en 'adults'. De nadruk lag aldus op de effecten van melatonine op de slaap bij volwassenen en ouderen. Literatuuroverzichten, richtlijnen en meta-analyses in het Engels werden geïncludeerd. Op basis van titel en abstract werden artikelen geselecteerd waarvan we vervolgens de volledige tekst lazen. Hierna volgde een tweede inclusieronde (FIGUUR 1).

Het verband tussen melatonine en slaap, idealiter slaap als klinische uitkomstmaat, diende duidelijk te blijken uit het artikel. De doelpopulatie betrof volwassenen en ouderen. Omdat de nadruk lag op melatonine, werden artikelen betreffende andere melatoninerge medicatie niet geïncludeerd.

Retrospectief onderzoek

Via de elektronische voorschrijfmodule bestudeerden we het gebruik van melatonine (Anatomical Therapeutic Chemical NO5CHO1) in alle doseringen, zowel specialiteit als magistrale bereiding, binnen het UPC KU Leuven in de periode 1 januari 2007-31 december 2018. Dit gaf ons een overzicht van 12 jaar melatoninegebruik binnen het UPC KU Leuven Campus Kortenberg, een universitair psychiatrisch ziekenhuis met 359 bedden.

De zoekopdracht omvatte manueel nagaan van de individuele elektronische patiëntendossiers met als doel de indicatie voor het voorschrift en diagnose te achterhalen.

AUTEURS

STEVEN HUYSMANS, arts in opleiding tot psychiater, UPC KU Leuven.

MARC DE HERT, psychiater en psychotherapeut, UPC KU Leuven, Kortenberg, en departement Neurowetenschappen, KU Leuven.

SISKA DESPLEINTER, klinisch farmacoloog, UPC KU Leuven, Kortenberg, en departement Farmaceutische wetenschappen, KU Leuven.

CORRESPONDENTIEADRES

Steven Huysmans, UPC KU Leuven, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, België.

E-mail: steven.huysmans@uzleuven.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 30-6-2019.

Hiernaast bevatte elk voorschrift de dosis, toedieningsmoment en de duur.

RESULTATEN

Literatuuronderzoek

Na eliminatie van duplicaten werden uiteindelijk 27 artikelen geïncludeerd (FIGUUR 1). Uit de referenties werd nog een bijkomend artikel geïncludeerd, evenals 3 relevante richtlijnen.

MELATONINE EN INSOMNIA

De richtlijn van de Amerikaanse Academie voor slaapgeneeskunde raadt het gebruik van melatonine voor insomnie af. Globaal werd er weinig evidentie gevonden voor een positief effect van melatonine op inslapen, doorslapen of op de slaapkwaliteit (Wilt e.a. 2016; Sateia e.a. 2017; Riemann e.a. 2017).

Er was wel een grote heterogeniteit merkbaar in uitkomstmaten tussen de verschillende geïncludeerde studies. Zo werden verschillende maten gebruikt om verbetering van de slaap uit te drukken: slaaplatentietijd, totale slaaptijd, slaapkwaliteit en slaapefficiëntie. Ook de registratie van de slaap gebeurde niet altijd op dezelfde wijze, bijv. actigrafie versus polysomnografie. De termen en bijgevolg ook de resultaten dekten dus niet altijd dezelfde lading.

Op basis van een literatuuronderzoek concludeerden Auld e.a. (2017) dat melatonine de tijd tot inslapen significant verminderde binnen een populatie ouderen (55-80 jaar). Er bleef wel onduidelijkheid bestaan over de optimale dosis per inname.

De Europese richtlijn raadt melatonine niet standaard aan bij de behandeling van insomnie wegens de lage efficiëntie in vergelijking met standaard slaapmedicatie (Riemann e.a. 2017). In eerste instantie verwijst men naar cognitieve gedragstherapie.

Andere studies geven dan wel weer een effect van melatonine op inslapen, slaapkwaliteit en totale slaaptijd aan. Het effect van melatonine was echter steeds significant kleiner in vergelijking met standaard slaapmedicatie. Het gunstige bijwerkingenprofiel zou voor de auteurs wel de reden zijn om te kiezen voor melatonine (Ferracioli-Oda e.a. 2013).

Het EMA vermeldt slechts één indicatie voor melatonine: primaire insomnie bij volwassenen ouder dan 55 jaar voor een periode van maximaal 13 weken (Lyseng-Williamson 2012). Om tot deze conclusie te komen vergeleek het EMA in drie studies, met in totaal 681 patiënten ouder dan 55 jaar, de effectiviteit van melatonine met die van placebo. De belangrijkste uitkomstmaten waren verbetering van slaap en functioneren gedurende de dag binnen een periode van 3 weken. 32% van de patiënten die melatonine innamen, vertoonde een duidelijke verbetering van hun slaap en functioneren, in vergelijking met 19% in de placebogroep.

Door medische, psychiatrische of middelengerelateerde oorzaken kan zich ook insomnie voordoen. Een meta-analyse toonde aan dat melatonine echter niet effectief is bij de behandeling hiervan (Buscemi e.a. 2006).

MELATONINE EN CIRCADIANE RITMESTOORNISSEN

In de DSM-5 maakt men een onderscheid tussen de intrinsieke circadiane ritmestoornissen (vertraagde slaapfasestoornis, vervroegde slaapfasestoornis, het onregelmatig slaap-waakritme en het niet-24-uurstype) en de extrinsieke circadiane ritmestoornissen (ploegendienst).

De richtlijn van de Amerikaanse Academie voor slaapgeneeskunde (2015) raadt het gebruik van getimede melatonine aan in geval van vertraagde slaapfasestoornis bij volwassenen met of zonder depressie, voor blinde volwassenen binnen het niet-24-uurstype en eveneens bij kinderen en adolescenten met een onregelmatig slaap-waakritme samengaand met belangrijke neurologische comorbiditeit. De onderliggende evidentie wordt echter als 'zwak' omschreven (Sack e.a. 2007; Van Geijlswijk e.a. 2010; Auger e.a. 2015). Andere auteurs raden eveneens getimede inname van melatonine aan in het geval van een vertraagde slaapfasestoornis (Wichniak e.a. 2017). Er werd echter geen evidentie gevonden voor het gebruik van melatonine bij de vervroegde slaapfasestoornis (Auger e.a. 2015).

Het onregelmatig slaap-waakritme wordt gezien bij neurodegeneratie, ontwikkelingsstoornissen en psychiatrische stoornissen – voornamelijk schizofrenie. Behandeling met melatonine wordt gezien als een mogelijke behande-

lingsoptie (Abbott & Zee 2015). Andere richtlijnen zien het echter als een contra-indicatie om sederende medicatie, waartoe ook melatonine zou behoren, toe te dienen aan dementerende ouderen (Auger e.a. 2015).

In geval van werken in ploegendienst wordt een mogelijk effect van melatonine op de slaaplengte, maar niet op de slaapkwaliteit vermeld (Bjorvatn & Pallesen 2009). Een gemiddelde toename van de slaaplengte met 24 minuten werd beschreven bij getimede inname van melatonine – idealiter de ochtend na het werk voor men gaat slapen (Liira e.a. 2014; Wichniak e.a. 2017).

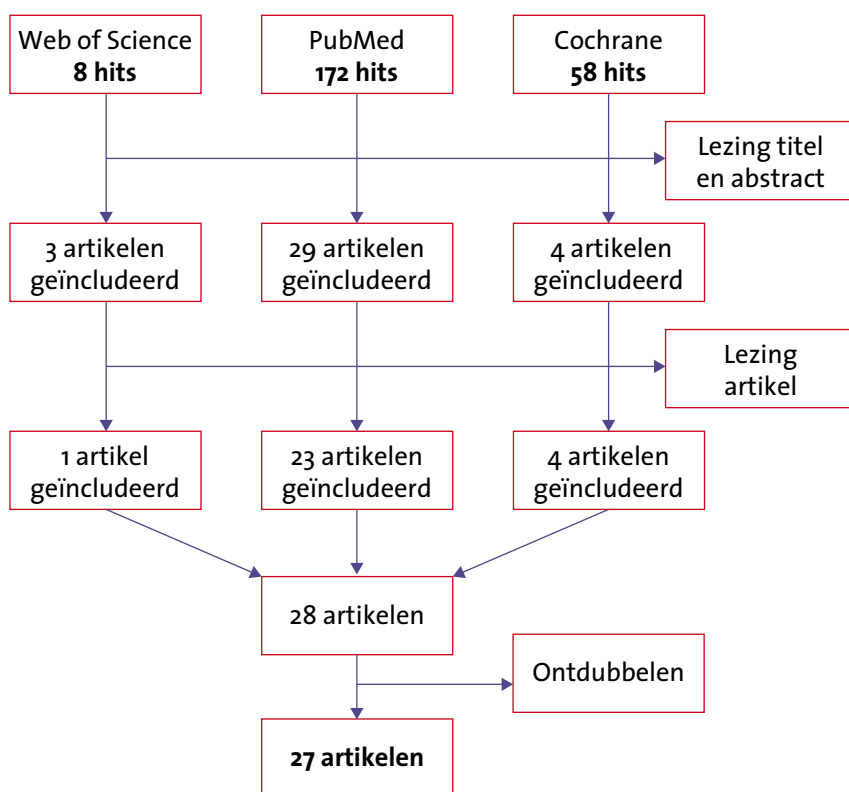
Ook voor jetlag, alhoewel dit niet langer een gebruikte term is in de DSM-5, zou een getimede inname van melatonine de nadelige effecten kunnen reduceren (Herxheimer & Petrie 2002; Bjorvatn & Pallesen 2009; Sack 2010). De optimale dosering is vooralsnog onduidelijk. Men vermoedt echter dat vooral het moment van inname hier het belangrijkste is (Burman 2017). In het geval van een oostelijke reis lijkt inname van melatonine bij bedtijd aangewezen. Bij westelijke reizen kan men melatonine het beste in de tweede helft van de nacht innemen.

MELATONINE BIJ SLAAPSTOORNISSEN EN NEURODEGENERATIE BIJ OUDEREN

Veroudering gaat gepaard met veranderingen in het slaappatroon: verminderde slaapefficiëntie, inslapstoornissen, vroeg ontwaken en slaapfasevervroeging (Zdanys & Stefens 2015; Burman 2017; Kim & Duffy 2018). Gedaalde melatonineconcentraties worden in verband gebracht met deze veranderingen: het betreft een verminderde nachtelijke synthese samengaand met gedaalde nachtelijke piekconcentraties (Lyseng-Williamson 2012). Al in 1998 formuleerden Hughes e.a. een tweeledige hypothese: 1. de leeftijdgerelateerde daling van melatonine kan mogelijk bijdragen aan insomnie op oudere leeftijd; 2. substitutietherapie met melatonine zou een mogelijke oplossing kunnen zijn (Olde Rikkert & Rigaud 2001).

De beschreven veranderingen zijn bij de ziekte van Alzheimer nog meer uitgesproken (Olde Rikkert & Rigaud 2001). Men ziet eveneens slaapfragmentatie, verminderde nachtelijke slaap en inversie van het dag-nachtritme (Peter-Derex e.a. 2015). Ook de hypothese dat gedaalde melatonineconcentraties zouden fungeren als een voorspeller van neurodegeneratie werd geopperd omdat men reeds in de vroegste stadia van de ziekte van Alzheimer gedaalde melatonineconcentraties aantrof in het cerebrosпинаal vocht (Cardinali e.a. 2014).

In hun systematische literatuurstudie vonden Jansen e.a. (2006) geen effect van melatonine op cognitie of cognitieve achteruitgang, wel suggereerden hun bevindingen een bescheiden effect op BPSD. Andere studies daarentegen toonden wel degelijk een effect van melatonine op de slaap

FIGUUR 1 Stroomschema zoekstrategie

aan, maar echter niet op het cognitief en gedragsmatig functioneren van personen met de ziekte van Alzheimer (Xu e.a. 2015; McCleery e.a. 2016).

MELATONINE BIJ BENZODIAZEPINEAFBOUW

Melatoninegebruik ter ondersteuning van de slaap bij benzodiazepineafbouw wordt eveneens beschreven. Tijdelijke inname van melatonine zou insomnia verminderen tijdens de benzodiazepineafbouw (Wright e.a. 2015). Men kon echter geen duidelijk effect aantonen, voornamelijk door de methodologische heterogeniteit binnen de verschillende studies. In een recente meta-analyse kon men eveneens geen effect van melatonine op discontinuering van benzodiazepines beschrijven (Baandrup e.a. 2018).

Gebruik van melatonine binnen UPC KU Leuven: retrospectief onderzoek

Via de elektronische voorschrijfmodule vonden we binnen UPC KU Leuven 547 voorschriften over de periode van 1 januari 2007-31 december 2018. Na het doornemen van de patiëntendossiers bleven hiervan nog 419 unieke voorschriften over. De voornaamste redenen voor de exclusie van 128 voorschriften waren 'dubbele voorschriften bij dezelfde patiënt' (n = 72) en 'fouten bij het voorschrift'

(n = 56), hetgeen geschrapt foutieve voorschriften van melatonine betrof. Er was sprake van foutieve doseringen, foutieve toedieningsmomenten of ten onrechte voorschrijven van melatonine.

INDICATIESTELLING

De voornaamste indicatiestelling was primaire insomnia (n = 286; 68,2%). Binnen de ouderenpsychiatrie werd melatonine eveneens voorgeschreven ter gedragsregulatie in het geval van neurodegeneratie (n = 32; 7,6%). In 13 gevallen (3,1%) werd melding gemaakt van circadiane ritmestoornissen, waarvan 7 keer niet-24-uurstype, eenmalig vervroegde slaapfase en 5 keer niet gespecificeerd. In één geval (0,4%) leek de opstart van melatonine te zijn samengegaan met de afbouw van benzodiazepines. In 87 gevallen (20,7%) konden we geen indicatie terugvinden in het desbetreffende patiëntendossier.

De leeftijd in beschouwing nemend, zagen we 262 voorschriften (62,5%) bij patiënten jonger dan 55 jaar en 157 voorschriften (37,5%) bij patiënten ouder dan 55 jaar. Bij de groep 55-plussers waren de voorschriften verder onder te verdelen in 10 voorschriften voor circadiane ritmestoornissen, 32 voor gedragsregulatie en 82 voor primaire insomnia en 33 voorschriften zonder teruggevonden

TABEL 1 Verdeling van het aantal voorschriften, UPC KU Leuven, 1 januari 2007-31 december 2018

Indicatie	Aantal voorschriften	Percentage	Gebruik
Primaire insomnia	286	68,3	Op indicatie Offlabel Offlabel Offlabel Offlabel Offlabel
> 55 jaar	82	19,6	
< 55 jaar	204	48,7	
Circadiane ritmestoornissen	13	3,1	
Gedragsstoornissen	32	7,6	
Discontinueren benzodiazepines	1	0,2	
Onbekende indicatie	87	20,8	
Totaal	419	100,0%	

indicatie. Dit houdt in dat ongeveer één vijfde van de voorschriften (82/419) voldeed aan de officiële indicatiestelling volgens het EMA. Bijna 80% van de voorschriften was offlabel (TABEL 1).

PSYCHIATRISCHE ZIEKTEBEELDEN

Melatonine werd het meest voorgeschreven bij patiënten met stemmingsstoornissen (n = 180; 42,9%). Hierna volgden cognitieve stoornissen (n = 68; 16,2%), psychotische stoornissen (n = 45; 10,7%), afhankelijkheidsstoornissen (n = 33; 7,9%), persoonlijkheidsstoornissen (n = 33; 7,9%), aanpassingsstoornissen (n = 22; 5,3%), angststoornissen (n = 17; 4,1%), eetstoornissen (n = 5; 1,2%), ontwikkelingsstoornissen (n = 3; 0,7%) en een restgroep (n = 13; 3,1%). Primaire insomnia was voor al deze aandoeningen de voornaamste voorschrijffreden, gevolgd door gedragsregulatie en circadiane ritmestoornissen.

DUUR VAN HET VOORSCHRIJVEN BIJ INSOMNIA

De gemiddelde innameduur in het ziekenhuis was 48 dagen of ongeveer 7 weken. De gemiddelde opnameduur in het ziekenhuis bedroeg 96 dagen.

Relatief frequent werd het voorschrift gecontinueerd na de ziekenhuisopname (n = 209; 49,9%). Het was echter niet systematisch op te maken hoelang het voorschrift buiten het ziekenhuis gecontinueerd werd. Sporadisch merkten we op dat bij verdere ambulante follow-up melatonine wel stopgezet werd binnen de geadviseerde termijn van 13 weken. Bij zes patiënten werd het voorschrijven gestopt tijdens de opname na herstel van de slaap.

Het is moeilijk een eenduidige uitspraak te doen over de innameduur van melatonine buiten het ziekenhuis. Aan gezien er echter ook heel wat patiënten melatonine als thuismedicatie hadden ten tijde van opname in het ziekenhuis (n = 110; 26,3%), leek er toch een trend merkbaar naar het chronisch voorschrijven van melatonine.

TOEDIENINGSMOMENT BIJ SUBPOPULATIE

Een subanalyse voor gedragsregulatie bij neurodegeneratie toonde aan dat bij 19 van de 32 voorschriften de melatonine op de middag (12 uur) gegeven werd, zoals dit ook idealiter zou gebeuren (59,4%). De overige toedieningen gebeurden in de avond. Ook bij de circadiane ritmestoornissen werden 2 toedieningen van de 13 (15,4%) op het middaguur gegeven. Voor insomnia geschieden alle toedieningen in de avond of nacht.

DOSERING

Globaal werd de aanbevolen dosering van 2 mg het frequentst voorgeschreven (n = 305; 72,8%). Ook een dosering van 2 x 1 mg vonden we terug (n = 11; 2,6%). Doseringen van 1 mg (n = 39; 9,3%) en 3 mg (n = 53; 12,6%) werden minder frequent voorgeschreven. Sporadisch werden voorschriften van 0,5 mg (n = 2; 0,4%), 5 mg (n = 1; 0,3%), 6 mg (n = 1; 0,3%) en 8 mg (n = 7; 1,7%) aangetroffen.

DISCUSSIE

Evidentie voor melatoninegebruik

Het doel van dit literatuuroverzicht was door middel van een analyse van de internationale literatuur de indicatiestellingen en effectiviteit van melatonine voor slaapstoornissen na te gaan. Hiernaast werd dit ook getoetst aan het gebruik in de psychiatrische praktijk.

Na het doornemen van de heterogene literatuur moesten we vaststellen dat er slechts één erkende indicatie is: insomnia bij 55-plussers. Verschillende andere indicaties werden geopperd, maar de huidige evidentie voor deze toepassingen is onvoldoende. Daarenboven lijkt de globale effectiviteit van melatonine twijfelachtig.

Beperkingen

Deze globale zwakte van de evidentie lijkt echter ook te duiden op belangrijke tekortkomingen in de wetenschap-

pelijke onderbouwing en geeft de noodzaak aan voor verdere klinisch-wetenschappelijk onderzoek. Hierbij merken we op dat rapportage van data in verschillende studies erg variabel was. De gebruikte terminologie werd niet in andere studies overgenomen of de dosering van melatonine varieerde van studie tot studie. Dit maakt het onderling vergelijken van studies, of het uitvoeren van een review of meta-analyse, dan ook moeilijker.

Belangrijke aanbevelingen voor toekomstige studies lijken dan ook te gaan om duidelijke inclusie- en exclusiecriteria, het voeren van voldoende grote studies en het evolueren naar een uniforme manier van datacollectie en rapportering. De genoemde tekortkomingen kunnen mogelijk ook onderlinge verschillen in richtlijnen mee verklaren.

Eigen onderzoek

Een retrospectieve studie van 12 jaar voorschrijfgedrag binnen het UPC KU Leuven, campus Kortenberg, toonde voornamelijk offlabelgebruik van melatonine aan. Er werden 419 unieke voorschriften gevonden met als voornaamste indicatiestelling primaire insomnia (n = 286; 68,2%). De combinatie van dit terughoudende voorschrijfgedrag, samengaand met een weinig bewezen effectiviteit, doet ons het voorschrijven van melatonine, ook voor primaire insomnia, in twijfel trekken. Hiernaast bleek uit deze analyse dat slechts 78 voorschriften (19,5%) binnen de officiële indicatie vielen.

Als beperkingen van dit onderzoek gelden enerzijds het retrospectief aspect, anderzijds dat het een studie in een centrum betrof. Uit de aard van de data was ook niet op te maken hoelang melatonine buiten het ziekenhuis werd ingenomen. De duur van totale inname was dus niet met zekerheid te bepalen. Toch kan als belangrijkste sterkte aangehaald worden dat we een overzicht geven van twaalf jaar melatoninegebruik in een groot psychiatrisch centrum.

Gezien het gunstige bijwerkingenpatroon en het fysiologisch verband van melatonine met de slaap zou gebruik van melatonine als placebo bij de behandeling van slaap-

stoornissen mogelijk wel te overwegen zijn, maar harde data over de effectiviteit ontbreken momenteel. Ook de kostprijs is hoger in vergelijking met standaard slaapmedicatie: de dagprijs bedraagt ongeveer 85 eurocent in vergelijking met 19 eurocent voor lorazepam of 36 eurocent voor zolpidem.

CONCLUSIE

Het onderzoek en de literatuur rond de mogelijke indicatiestellingen van melatonine zijn zeer heterogeen wat betreft uitkomstmaten, indicatiestellingen en geformuleerde adviezen.

Wat insomnia betreft, is er binnen een oudere subpopulatie (55+) een indicatie voor melatonine. Hiernaast lijkt het gunstig bijwerkingenprofiel de aanvaarding van melatonine door de patiënt te vergemakkelijken. Bij de circadiane ritmestoornissen lijkt er enige evidentie te bestaan voor de vertraagde slaapfasestoornis en vermoedelijk ook voor jetlag en ploegendienst, maar de globale evidentie hiervoor blijft zwak. Bij ouderen blijft er twijfel bestaan over de effectiviteit van melatonine in het kader van gedragsregulatie bij neurodegeneratie.

Uit onze retrospectieve studie bleek een offlabelgebruik van melatonine. Insomnia, verdeeld over alle diagnostische categorieën, was wel de voornaamste indicatie. Hiernaast werd gedragsregulatie bij neurodegeneratieve aandoeningen teruggevonden als een niche binnen de ouderenpsychiatrie.

Offlabelgebruik komt vaak voor, ook binnen een psychiatrische context. Dit leek in onze studie ook bevestigd te worden. Hoewel dit zonder twijfel nuttig kan zijn voor de individuele patiënt, dienen we te beseffen dat de daadwerkelijke evidentie voor een zeer groot aantal van deze offlabeltoepassingen zeer beperkt is. Als voorschrijvers dienen we hier voldoende aandacht aan te besteden.

Dit lijkt eveneens op te gaan voor melatonine. Hoewel er verschillende indicaties aan worden toegeschreven, lijkt de onderliggende evidentie en effectiviteit voor veel van de indicaties beperkt.

LITERATUUR

- Abbott S, Zee P. Irregular sleep-wake rhythm disorder. *Sleep Med Clin* 2015; 10: 517-22.
- Auger R, Burgess H, Emens J, Deriy L, Thomas S, Sharkey K. Clinical Practice Guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep - wake disorders: advanced sleep - wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep - wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep - wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep - wake rhythm disorder (ISWRD). An update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 1199-236.
- 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.
- Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD01481..
- Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 47-60.

- Burman D. Sleep Disorders: circadian rhythm sleep-wake disorders. *FP Essent* 2017; 460: 33-6.
- Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, e.a. Melatonin for treatment of sleep disorders. *Evid Rep Technol Assess* 2004; 108 :1-7.
- Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, e.a. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006; 332: 385-93.
- Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, Vidal MF, Brusco LI. Melatonin therapy in patients with Alzheimer's disease. *Antioxidants* 2014; 3: 245-77.
- Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J* 2014; 13: 106-13.
- Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One* 2013; 8: e63773.
- Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD001520.
- Jansen SL, Forbes D, Duncan V, Morgan DG, Malouf R. Melatonin for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003802.
- Kim JH, Duffy JF. Circadian rhythm sleep-wake disorders in older adults. *Sleep Med Clin* 2018; 13: 39-50.
- Liira J, Verbeek, J, Costa G, Driscoll T, Sallinen M, Isolato L. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD009776.
- Lyseng-Williamson KA. Melatonin prolonged release: in the treatment of insomnia in patients aged ≥ 55 years. *Drugs Aging* 2012; 29: 911-23.
- McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD009178.
- Olde Rikkert MG, Rigaudo AS. Melatonin in elderly patients with insomnia. A systematic review. *Z Gerontol Geriatr* 2001; 34: 491-7.
- Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H, Croisile B. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev* 2015; 19: 29-38.
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, e.a. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26: 675-700.
- Sack RL. Clinical practice. Jet lag. *N Engl J Med* 2010; 362: 440-7.
- Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP Jr, Vitiello MV, e.a. American Academy of Sleep Medicine. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2007; 30: 1484-501.
- Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 307-49.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Behav Brain Funct* 2006; 2: 15-23.
- Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, e.a. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15: 434-43.
- 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.
- Wichniak A, Jankowski KS, Skalski M, Skwarło-Sońta K, Zawilska JB, Żarowski M, e.a. Treatment guidelines for circadian rhythm sleep - wake disorders of the Polish Sleep Research Society and the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association. Part II. Diagnosis and treatment. *Psychiatr Pol* 2017; 51: 815-32.
- Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, Olson CM, Carlyle M, Fuchs E, e.a. Pharmacologic treatment of insomnia disorder: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016; 165: 103-12.
- Wright A, Diebold J, Otal J, Stoneman C, Wong J, Wallace C. The effect of melatonin on benzodiazepine discontinuation and sleep quality in adults attempting to discontinue benzodiazepines: a systematic review and meta-analysis *Drugs Aging* 2015; 32: 1009-18.
- Xu J, Wang LL, Dammer EB, Li CB, Xu G, Chen SD, e.a. Melatonin for sleep disorders and cognition in dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2015; 30: 439-47.
- Zdanys KF, Steffens DC. Sleep disturbances in the elderly. *Psychiatr Clin North Am* 2015; 38: 723-41.

SUMMARY

Melatonin and sleep disorders: Overview of literature and testing in psychiatric practice

S. HUYSMANS, M. DE HERT, F. DESPLENTER

- BACKGROUND** Sleep disorders are a frequent problem with an important impact on the quality of life. Given its physiological properties, melatonin is often associated with sleep disorders and their treatment. In addition, melatonin has been recognized by the European Medicines Agency (EMA) since 2007 for primary insomnia in adults over 55 years of age for a maximum of 13 weeks.
- AIM** Analysis of the international literature on the indication statements and effectiveness of melatonin for sleep disorders and their testing against practical use.
- METHOD** A narrative literature study in PubMed, Cochrane and Web of Science, supplemented with a retrospective study of prescribing behavior within a university psychiatric hospital.
- RESULTS** The current evidence for the use of melatonin for insomnia and circadian arrhythmias is low. We also noted that the effectiveness of melatonin for the recognized indication of primary insomnia was questioned by some guidelines and that the various studies were also heterogeneous in terms of outcome measures, indication statements and formulated advice. In addition, only 19.6% of the requirements in the retrospective study met the official EMA indication.
- CONCLUSION** This study shows that melatonin is mainly used off-label. Overall, there appears to be limited effectiveness of melatonin, which has an impact on the indication statements.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)12, 854-861

KEY WORDS circadian arrhythmias, insomnia, melatonin, review