

Gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde cross-over-studie (EMSCAP-studie)

# Effect van melatonine op het slaap-waakritme van hemodialysepatiënten

B.C.P. Koch <sup>a\*</sup>, J.E. Nagtegaal <sup>b</sup>, M.M.L. van der Westerlaken <sup>c</sup>,  
E.C. Hagen <sup>d</sup>, J.B.S. Boringa <sup>e</sup>, G.A. Kerkhof <sup>f</sup> en  
P.M. Ter Wee <sup>g</sup>

<sup>a</sup> ziekenhuisapotheker io/klinisch onderzoeker, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

<sup>b</sup> ziekenhuisapotheker, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

<sup>c</sup> ziekenhuisapotheker/manager apotheek/CSA, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

<sup>d</sup> internist-nefroloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

<sup>e</sup> neuroloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

<sup>f</sup> psychofysioloog, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam; Centrum voor slaap-waak stoornissen, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag.

<sup>g</sup> nefroloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

\* Correspondentie: bcp.koch@meandermc.nl.

## Kernpunten

- Hemodialysepatiënten hebben vaak een verstoord slaap-waakritme.
- Het melatonineritme, dat een belangrijke rol speelt bij synchronisatie van het slaap-waakritme, is bij hemodialysepatiënten verstoord.
- Toediening van exogeen melatonine 3 mg resulteerde in normalisatie van het endogene-melatonineritme.
- Door actometrie, een objectieve methode van slaapregistratie, is een significante verbetering van inslaaptijd en slaapfragmentatie aangetoond.
- Patiënten gaven zelf met een gevalideerde slaapvragenlijst aan dat na de behandeling met melatonine de kwaliteit van hun slaap significant verbeterde.

**H**emodialysepatiënten slapen slecht. Gemiddeld ervaart ongeveer 50-80% van deze patiënten problemen met inslapen en doorslapen [1]. Deze slaapproblemen hebben een grote invloed op de kwaliteit van leven en ze verhogen de kans op morbiditeit en mortaliteit [2]. Bij dialysepatiënten is het slaap-waakritme verstoord door de pathologie van deze patiëntengroep en door de slaapinducerende eigenschappen van de dialyse. Dit leidt tot slaperigheid overdag en slapeloosheid gedurende de nacht [1, 3].

Het hormoon melatonine speelt een belangrijke rol bij de synchronisatie van het slaap-waakritme. Onder normale omstandigheden is de melatonineconcentratie in het lichaam gedurende de dag verwaarloosbaar en begint ze rond 21.00 uur te stijgen. De stijging van de melatonineconcentratie is gecorreleerd aan de inductie van

## Abstract

*Effect of melatonin on sleep-wake rhythm of haemodialysis patients. Randomised double-blind placebo-controlled cross-over trial (EMSCAP trial)*

### Objective

Aims of this study were to investigate the effects of exogenous melatonin on sleep-wake rhythm and on melatonin rhythm in haemodialysis patients. Endogenous melatonin rhythm, which plays an important role in the synchronization of the sleep-wake rhythm, is disturbed in haemodialysis patients.

### Design

Double-blind placebo-controlled cross-over study of 3 × 6 weeks melatonin 3 mg at 22:00 every night.

### Methods

Haemodialysis patients were asked to fill out a sleep questionnaire and to wear an actometer to objectify their sleep problems. Furthermore, melatonin concentrations in saliva were sampled the night after daytime haemodialysis and the consecutive night. Actometer results, sleep questionnaire and melatonin concentrations were determined again at the end of the study.

### Results

In total, 20 patients (median age: 71; 6 female) completed the 18 week investigation period. After treatment with melatonin the objective sleep onset latency decreased significantly from a median of 29.9 to a median of 15.5 minutes ( $p = 0.03$ ). The fragmentation index was reduced from 3.9 to 3.1 wake bouts per hour of sleep ( $p = 0.02$ ). In addition to objective sleep parameters, subjective sleep parameters improved as well. Patients reported less time needed to fall asleep ( $p = 0.05$ ), an increase in sleep time ( $p = 0.02$ ) and an improvement in feeling well-rested in the morning ( $p = 0.03$ ). Furthermore, the nocturnal melatonin rise was recovered.

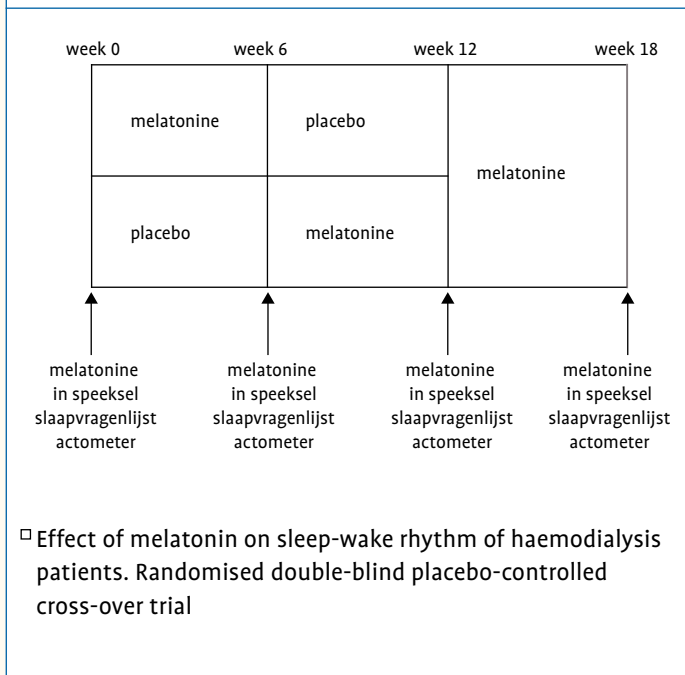
### Conclusion

Treatment with melatonin resulted in improvements of subjective and objective sleep-wake rhythm, as well as a recovered nocturnal melatonin rise.

*PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(7):150-153*

de slaapbehoefte [4, 5]. Deze nachtelijke stijging van de melatonineconcentratie ontbreekt bij hemodialysepatiënten [6, 7]. Het doel van dit onderzoek is normalisatie van het melatonineritme en verbetering van het objectieve en subjectieve slaapgedrag door toediening van melatonine 3 mg 's avonds.

**Figuur 1**  
Studieopzet EMSCAP-studie <sup>□</sup>



## Methoden

De studieopzet is een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd cross-over-onderzoek (figuur 1) met tabletten melatonine 3 mg of placebo-tabletten (Pharmanord).

De patiënten hemodialyseerden overdag twee tot vier keer per week gedurende drie tot vier uur in het Meander Medisch Centrum in Amersfoort. De dialysaatflow was 500 ml/min, de bloedflow 200-300 ml/min. High-flux polysulfonmembranen 1,3/1,8 m<sup>2</sup> zijn gebruikt (F60/F80).

Inclusiecriteria waren: een inslaaptijd langer dan 15 minuten, in het slaaplogboek redelijk tot slecht scoren op uitgerustheid overdag en geen melatoninepiekopbouw 's avonds (stijging melatonineconcentratie in speeksel >4 pg/ml). Exclusiecriteria waren: gebruik van hypnotica, MAO-remmers en neuroleptica, leverfunctiestoornissen, deelname aan geneesmiddelenonderzoek binnen 1 maand voorafgaande aan de inclusie, eerder gebruik van melatonine en ernstige neurologische of psychiatrische aandoeningen.

De medisch-ethische toetsingscommissie heeft het onderzoeksprotocol goedgekeurd. Alle patiënten gaven toestemming. Patiënten die de studie niet afmaakten, werden niet meegenomen in de gegevensanalyse.

### Melatonine in speeksel

De endogene-melatonineconcentratie werd gemeten op een nacht met dagdialyse en op een nacht zonder dagdialyse om 21.00, 23.00, 1.00, 7.00 en 9.00 uur (Salivetten). Melatoninespiegels werden gemeten met radio-immunoassay (Bühlmann Laboratories). Om de endogene-melatoninespiegels te meten, werd tijdens de onderzoeksperiode op twee dagen gedurende een meetmoment de studiemedicatie gestopt.

**Tabel 1**  
Algemene karakteristieken van de patiënten

Parameter	Mediaan (interkwartielverschil)
Leeftijd (jaren)	71 (4)
Kt/V per week <sup>□</sup>	3,9 (0,8)
Kt/V per week inclusief restnierfunctie <sup>□</sup>	4,3 (0,9)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>◇</sup>	24,5 (4,7)
Dialyseduur (maanden)	19 (20)
Dialyseduur per week (uren)	10,5 (3)

<sup>□</sup> Kt/V= maat voor dialyse-efficiëntie, ureumreductie per dialyse per week; normaalwaarde (inclusief restnierfunctie) >3,6.  
<sup>◇</sup> normaalwaarde 20-25 kg/m<sup>2</sup>

### Actometrie en slaaplogboek

Actometrie is een gevalideerde methode waarmee gedurende langere tijd de slaap-waakactiviteit door bewegingen van ledematen kan worden geregistreerd. Actometers werden gedurende een week gedragen om de pols van de niet-shuntarm (Actiwatch).

Met behulp van bijpassende software kunnen worden berekend inslaaptijd (verschil tussen bedtijd en slaapstart), slaapefficiëntie (slaaptijd gedeeld door tijd in bed), fragmentatie-index van de slaap (aantal waakperiodes gedeeld door slaaptijd), waakpercentage (totale waakperiode gedeeld door slaaptijd) en totale slaaptijd (de werkelijk gemeten slaap).

De subjectieve slaap-waakfunctie werd afgeleid van het gedurende drie dagen ingevulde in gevalideerde slaaplogboeken [8].

### Gegevensanalyse

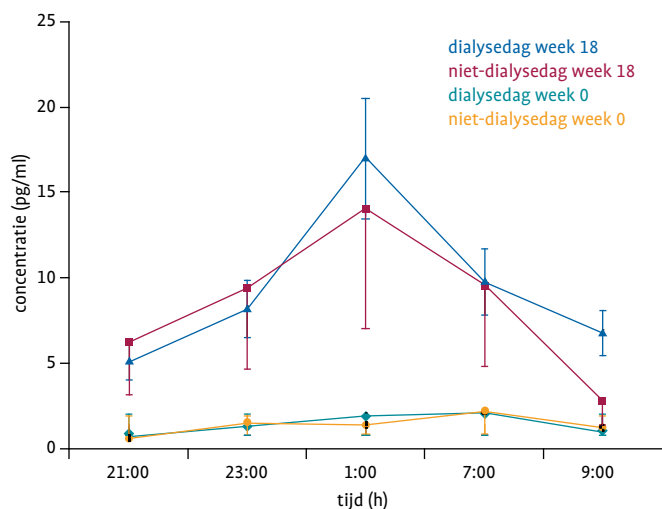
Het primaire eindpunt was de normalisatie van de inslaaptijd naar minder dan 15 minuten. Sample-sizeberekening (met de formule van Stolley,  $\beta = 0,2$ ,  $\alpha = 0,05$ ,  $\Delta = 28$  minuten,  $\sigma = 43$  [5]) resulteerde in een mogelijk benodigde onderzoeksgroep van 37 patiënten. Verschillen tussen resultaten voor en na behandeling werden getest met behulp van SPSS 14.0 met de Wilcoxon signed-ranks test (tweezijdig) met  $p < 0,05$  als significantieniveau.

### Resultaten

In de hemodialysepopulatie zijn aanvankelijk 26 patiënten geselecteerd, van wie er 2 op basis van exclusiecriteria niet werden geïncludeerd. 24 hemodialysepatiënten zijn geïncludeerd, van wie 20 de onderzoeksperiode van 18 weken volbrachten. Van de 4 patiënten die de onderzoeksperiode niet volbrachten, overleed 1 patiënt, 1 patiënt werd overgeplaatst naar een ander dialysecentrum en 2 patiënten waren therapieontrouw. De algemene karakteristieken van de patiënten zijn weergegeven in tabel 1. Ze zijn vergelijkbaar met de standaard hemodialysepopulatie [9]. In de groep van 20 patiënten zaten 14 mannen en 6 vrouwen. Tijdens de studieperiode van 18 weken zijn geen bijwerkingen van de studiemedicatie gemeld.

## Figuur 2

### Melatonineconcentratie in speeksel, voor en na behandeling



#### Melatonine in speeksel

In figuur 2 zijn de endogene-melatonineconcentraties in speeksel op de dialysedag en de niet-dialysedag weergegeven, voor behandeling en na behandeling. Voor de behandeling hadden de patiënten een vlakke melatoninecurve zonder concentratiepiek 's nachts. Na de behandeling werd een duidelijke verbetering gezien van de melatoninecurve. De nachtelijke melatoninepiek was weer aanwezig.

#### Actometrie

Zoals in tabel 2 is weergegeven, nam de inslaaptijd significant af na behandeling met melatonine in de nachten na dagdialyse. Deze tijd verbeterde van een mediaan van 30 minuten naar een mediaan van 15 minuten ( $Z = -2,20$ ,  $p = 0,03$ ). Ook was de slaap na behandeling minder gefragmenteerd ( $Z = -2,41$ ,  $p = 0,02$ ). De overige slaapparameters lieten geen significante verandering zien op de nacht na dagdialyse. Er was een trend naar een kortere inslaapduur bij de nachten zonder dialyse op de voorafgaande dag ( $Z = -1,78$ ,  $p = 0,08$ ; tabel 2). De overige slaapparameters lieten geen significante verandering zien deze nacht.

#### Slaaplogboek

De gegevens van het door de patiënten ingevulde slaaplogboek zijn te vinden in tabel 3. Na behandeling gaven patiënten aan dat hun inslaaptijd was verbeterd ( $Z = 1,96$ ,  $p = 0,05$ ) en hun slaapduur significant was toegenomen ( $Z = -2,73$ ,  $p = 0,02$ ). Ook werd een tendens tot minder dutjes overdag gerapporteerd ( $Z = -1,74$ ,  $p = 0,08$ ). Daarnaast gaven patiënten aan dat hun gemoedstoestand 's ochtends significant verbeterd was na behandeling ( $Z = -2,13$ ,  $p = 0,03$ ). Hun beleving van slaapkwaliteit en uitgerustheid overdag veranderde niet significant.

#### Beschouwing

Onze studie laat zien dat behandeling van hemodialysepatiënten met melatonine 3 mg de inslaaptijd significant verkort, zowel objectief als subjectief. Inslaaptijd en fragmentatie van de slaap waren significant verminderd na behandeling. Beide parameters zijn van groot belang bij de subjectieve slaapbeleving van de patiënt [10, 11]. Melatonine beïnvloedde de subjectieve slaapbeleving dan ook positief, zoals kon worden herleid uit de ingevulde slaaplogboeken.

Het dialyseproces verstoort het slaap-waakritme. Oorzaken hiervan zijn de productie van slaapinducerende cytokinen tijdens dialyse, wisselingen in lichaamstemperatuur tijdens dialyse en de veranderde blootstelling aan *Zeitgebers* [3]. *Zeitgebers* zijn tijdsindicatoren die de biologische klok opnieuw synchroniseren met de dag-nacht-cyclus. Het dialysetijdstip kan belangrijke *Zeitgebers* – zoals licht, activiteit en maaltijden – beïnvloeden [3].

Melatonine speelt een belangrijke rol bij de regulatie van het slaap-waakritme [3, 4]. Na behandeling met melatonine werd een duidelijke verbetering van het melatonineritme gezien. De nachtelijke piek, die gecorreleerd is aan de inductie van de slaapbehoefte, was weer aanwezig [4]. Mogelijkerwijs zijn de enzymen die nodig zijn bij de productie van melatonine minder actief in deze patiëntengroep. Exogeen melatonine omzeilt deze enzymen en zorgt voor een tijdelijk herstel van de enzymatische activiteit [5]. Daarnaast kan na een periode van melatoninetoediening de enzymatische activiteit weer gesensibiliseerd zijn [5].

Om de endogene-melatoninespiegels te meten, werd op twee dagen tijdens de meting in speeksel de studiemedicatie gestopt. De melatoninecurve was de dag na dialyse lager dan op de dialysedag, zoals is te zien in figuur 2. De dag na dialyse was de tweede dag na stopzettingen van de studiemedicatie. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de gesensibiliseerde enzymatische activiteit vermindert als de studiemedicatie twee dagen gestopt is. Dit zou ook een verklaring kunnen zijn voor minder verbeterde slaapparameters op de dag na dialyse (dag 2 na studiemedicatiestop) in vergelijking tot de dag van dialyse (tabel 2).

In eerder eigen onderzoek naar de effecten van de verandering van dagdialyse naar nachtdialyse op de melatonineconcentratie en het slaapgedrag, was ook de nachtelijke melatoninepiek weer aanwezig na behandeling met nachtdialyse in het ziekenhuis. Bovendien verbeterden de slaapparameters [12, 13]. Dialyse met de bijbehorende slaapinducerende eigenschappen wordt dan tijdens de normale slaaperiode gedurende de nacht uitgevoerd. Gedurende de nacht kunnen maar 10 patiënten tegelijkertijd dialyseren. Daarom zijn de resultaten uit dit onderzoek, waaruit blijkt dat ook een positief effect op het slaap-waakritme wordt bereikt met exogeen melatonine bij dagdialysepatiënten, zeer waardevol.

Zoals eerdere studies met melatonine [5] is dit een kortdurende

**Tabel 2**

Resultaten van de actometer

Parameters	Normaalwaarden	Voor behandeling <sup>□</sup>	Na behandeling <sup>□</sup>
<b>Nacht met dagdialyse</b>			
Inslaaptijd (min)	<15	29,9 (44,3) <sup>◇</sup>	15,5 (27,8) <sup>◇</sup>
Slaapefficiëntie (%)	>85	69,5 (19,3)	73,1 (27,5)
Waakpercentage (%)	<10	22,4 (19,4)	19,4 (13,6)
Slaaptijd (min)	>350	368,0 (134,4)	387,5 (155,6)
Fragmentatie-index	△	3,9 (1,3) <sup>◇</sup>	3,1 (0,7) <sup>◇</sup>
<b>Nacht zonder dagdialyse</b>			
Inslaaptijd (min)	<15	34,3 (31,9)	28,5 (22,6)
Slaapefficiëntie (%)	>85	69,4 (20,5)	69,2 (30,6)
Waakpercentage (%)	<10	27,4 (20,5)	28,2 (23,7)
Slaaptijd (min)	>350	351,0 (100,4)	386,8 (169,7)
Fragmentatie-index	△	3,9 (1,3)	3,0 (1,2)

<sup>□</sup> mediaan (interkwartielverschil)<sup>◇</sup> p < 0,05<sup>△</sup> de normaalwaarden van de fragmentatie-index zijn (nog) niet bekend**Tabel 3**

Gegevens van het slaaplogboek

Parameters	Voor behandeling <sup>□</sup>	Na behandeling <sup>□</sup>
Dutjes overdag (min)	7,5 (45)	0 (37,5)
Inslaaptijd (min)	37,5 (45,0) <sup>◇</sup>	15,0 (12,5) <sup>◇</sup>
Waakperioden (min)	32,5 (55,0)	25,0 (22,5)
Slaapduur (min)	300,0 (247,5) <sup>◇</sup>	480 (120,0) <sup>◇</sup>

<sup>□</sup> mediaan (interkwartielverschil)<sup>◇</sup> p < 0,05

studie met een kleine onderzoeksgroep. Ondanks de kleine onderzoeksgroep zijn subjectieve en objectieve slaapparameters significant verbeterd. De resultaten van deze studie hebben ervoor gezorgd dat de Melody-studie is gestart, een multicentrische studie met 70 te includeren hemodialysepatiënten. Deze studie loopt 1 jaar, zodat ook de langetermijneffecten van melatonine kunnen worden onderzocht; die ontbreken in de literatuur.

Op basis van deze studie kan melatonine veilig en effectief worden toegepast bij de behandeling van hemodialysepatiënten met slaapproblemen en een afwijkend melatonineritme.

Gebaseerd op de registratielezing van B.C.P. Koch.

**LITERATUUR**

- 1 Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev.* 2003;7(2):131-43.
- 2 Novak M, Shapiro CM, Mendelssohn D, et al. Diagnosis and management of insomnia in dialysis patients. *Sem Dial.* 2006;19(1):25-31.
- 3 Parker KP, Bliwise DL, Rye DB. Hemodialysis disrupts basic sleep regulatory mechanisms: building hypotheses. *Nurs Res.* 2000;49:327-32.
- 4 Nagtegaal JE. Chronobiological, clinical and pharmacological aspects of melatonin in human circadian rhythm dysfunction. In: Halder C, Singaravel M, Kumar Maitra S, red. *Treatise on pineal gland and melatonin.* Enfield: Science Publishers; 2002. p. 461-89.
- 5 Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG, et al. Delayed sleep phase syndrome. A placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J Sleep Res.* 1998;7:135-43.
- 6 Karasek M, Szuflet A, Chrzanowski W, et al. Decreased melatonin nocturnal concentrations in hemodialyzed patients. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005;26:653-6.
- 7 Vaziri ND, Oveisi F, Wierszbiezki M, et al. Serum melatonin and 6-sulfatoxymelatonin in end-stage renal disease: effect of hemodialysis. *Artif Organs.* 1993;17:764-9.
- 8 Sweere Y, Kerkhof GA, De Weerd AW, et al. The validity of the Dutch Sleep Disorders Questionnaire (SDQ). *J Psychosom Res.* 1998;45:549-55.
- 9 Renine. Databank Registratie Kidney Replacement Therapy in the Netherlands. Data 2005. [www.renine.nl](http://www.renine.nl).
- 10 Carskadon MA, Brown ED, Dement WC. Sleep fragmentation in the elderly. Relationship to daytime sleep tendency. *Neurobiol Aging.* 1982;3:321-7.
- 11 Vincent N, Penner S, Lewycki S. What predict patients' perceptions of improvement in insomnia? *J Sleep Res.* 2006;15:301-8.
- 12 Koch BCP, Nagtegaal JE, Hagen EC, et al. Impact on sleep when changing from daytime to nocturnal in-hospital hemodialysis. *Sleep-Wake Res Neth.* 2007;18:79-83.
- 13 Koch BCP, Nagtegaal JE, Hagen EC, et al. Improvement of sleep behavior and melatonin rhythm when changing from daytime to nocturnal in-hospital hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:SU-FC057.