Anxiolytisk, analgetisk og sedativ effekt af melatonin i den perioperative fase

Michael Wilhelmsen, Jacob Rosenberg & Ismail Gögenur

STATUSARTIKEL

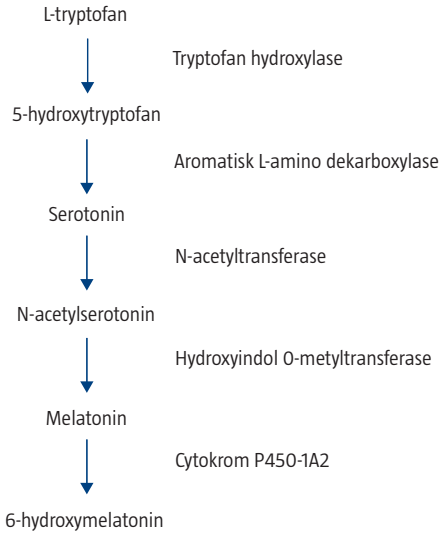
Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, Herlev Hospital

Melatonin (N-acetyl 5-methoxytryptamin) er et lipofilt indolderivat, der primært produceres i corpus pineale samt i retina og visse planter. Melatonin produceres ud fra aminosyren tryptofan (**Figur 1**) og secerneres med døgnrytmevariation, idet koncentrationen af hormonet er højest om natten og næsten umåleligt om dagen. Mest undersøgt er funktionen af melatonin på kroppens døgnrytmer, og det er godkendt til korttidsbehandling af primær søvnløshed og dårlig søvnkvalitet hos personer over 55 år. Melatonin bruges i denne sammenhæng både til behandling af jetlag, søvnforstyrrelser hos skifteholdsarbejdere og til blinde, for at de kan opretholde en normal døgnrytme. Ud over effekten på døgnrytme- og søvnforstyrrelser er det i kliniske studier vist, at melatonin har en anxiolytisk, analgetisk og sedativ effekt i forbindelse med kirurgi.

Litteraturen er fundet via søgning i PubMed-databasen med søgeordene: *melatonin surgery* og *limits; humans,* RCT og *clinical trials.* Formålet med denne artikel er at give et overblik over melatonins effekter som anxiolytikum, analgetikum og sedativum i forbindelse med kirurgi og relatere disse til patofysiologiske studier.

FIGUR 1

Syntese og nedbrydning af melatonin.



ANXIOLYSE

Der er flere randomiserede studier, hvor anxiolyse af melatonin ved kirurgi er undersøgt. I alle studierne undtagen et havde melatonin en anxiolytisk effekt sammenlignet med placebo [1-8]. I to ud af otte studier blev melatonin givet sublingvalt (s.l.) i doser op til 0,2 mg/kg [7, 8], mens det i seks studier blev givet peroralt (p.o.) i doser op til 10 mg [1-6]. Melatonin er blevet givet indtil 50 minutter før operationen i et studie [8] og ellers givet indtil 90 minutter før eller tidligere [1-7, 9].

I alle studierne blev der anvendt validerede metoder til at måle angst med [1-8]. Det eneste studie, hvor man ikke fandt en signifikant klinisk anxiolytisk effekt, var [2] af *Capuzzo et al*, der undersøgte melatonins anxiolytiske effekt hos patienter, der var over 65 år og fik lavet mange forskellige operative indgreb. De øvrige studier, hvor en klinisk effekt blev fundet, var procedurespecifikke og omfattede bredere aldersgrupper [1, 3-8]. I ingen af studierne blev der rapporteret om bivirkninger ved behandling med melatonin sammenlignet med placebo [1-8].

ANALGESI

Denne potentielt meget vigtige egenskab ved melatonin er undersøgt i fem randomiserede studier, hvor smerte var en primær effektparameter [3-5, 9, 10], og i fem studier, hvor smerte var en sekundær effektparameter [1, 2, 6-8]. I alle fem studier, hvor smerte var en primær effektparameter, fandt man en signifikant analgetisk effekt af melatonin [3-5, 9, 10] (**Tabel 1**). I de øvrige studier var der ingen effekt [1, 2, 6-8] (Tabel 1). Et væsentligt metodisk problem er, at man ikke i nogen af studierne undersøgte udgangsniveauet for smerterne.

De studier, hvor der var en analgetisk effekt, omhandlede indgreb med forskelligt stressrespons og forskellig grad af smerter postoperativt, nemlig øjenkirurgi [9], abdominal hysterektomi [3, 4], prostatektomi [10] og håndkirurgi [5]. I hysterektomistudierne og i prostatektomistudiet gav man melatonin to gange præoperativt [3, 4, 10]. Det fjerde og femte studie, hvor en analgetisk effekt blev påvist, var studier med patienter, der fik foretaget hhv. katarakt og håndkirurgi i regional anæstesi, hvor 10 mg melato-

TABEL 1

Randomiserede kliniske studier hvor melatonin er givet i den perioperative periode

Reference	n	Administrationsvej	Dosis melatonin	Tidspunkt for dispensering	Indgreb	Anxiolyse	Sedation	Analgesi	Målemetoder
Acil et al [1]	66	Peroralt	5 mg	90 min før operation	Laparoskopisk kolecystektomi	↑	↑	→	VAS-sedationsscore VAS
Borazan et al [10]	52	Peroralt	6 mg	60 min før operation	Prostatektomi	↑	↑	↑	VAS
Capuzzo et al [2]	138	Peroralt	10 mg	Mere end 90 min før operation	Abdominalkirurgi, thoraxkirurgi, endokrinkirugi, karkirurgi og kirurgi i huden	→	–	→	Numerisk måleskala
Caumo et al [3]	37	Peroralt	5 mg	Aftenen før og 60 min før operation	Abdominal hysterektomi	↑	–	↑	STAI VAS
Caumo et al [4]	59	Peroralt	5 mg	Aftenen før og 60 min før operation	Abdominal hysterektomi	↑	–	↑	STAI VAS
Ismail & Mowafi [9]	40	Peroralt	10 mg	90 min før	Kataraktkirurgi	↑	–	↑	*Verbal pain score*
Mowafi & Ismail [5]	40	Peroralt	10 mg	90 min før operation	Håndkirurgi	↑	–	↑	VAS Analgetikaforbrug
Naguib & Samarkandi [8]	200	Sublingvalt	0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg og 0,2 mg/kg	50 min før operation	Små kirurgiske indgreb f. eks. herniotomi	↑	–	→	VAS Sedationsscore
Naguib & Samarkandi [6]	75	Peroralt	5 mg	100 min før operation	Laparoskopiske gynækologiske indgreb	↑	↑	→	VAS Sedationsscore
Naguib & Samarkandi [7]	84	Sublingvalt	0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg og 0,2 mg/kg	100 min før operation	Laparoskopiske gynækologiske indgreb	↑	↑	→	VAS Sedationsscore

STAI = *state trait anxiety inventory*; VAS = visuel analogskala; → = uændret; ↑ = signifikant stigning ($p < 0,05$); ↓ = signifikant fald ($p < 0,05$); – = ej undersøgt.

nin blev givet én gang 90 minutter før operationen [5, 9]. I de studier, hvor man undersøgte analgesi som en sekundær effektparameter, gav man kun melatonin én gang før operationen [1, 2, 6-8]. Melatonin blev givet p.o. i doser op til 10 mg [2, 5, 9] og s.l. i doser op til 0,2 mg/kg [6, 7], hvilket er på niveau med eller højere end i de studier, hvor der blev fundet en analgetisk effekt.

Caumo et al fandt endvidere, at *number needed to treat* for at forebygge et tilfælde af moderat til svær postoperativ smerte i det første postoperative døgn var på 2,5, hvilket betyder, at man skulle behandle 2,5 patienter med melatonin for at forebygge et tilfælde af svær smerte i det første postoperative døgn [4]. Ud over at foretage visuel analog-scoring for smerte undersøgte man morfinforbrug, tramadolforbrug [3, 4, 10] og forbruget af nonsteroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID) postoperativt [5], tiden, der gik, til patienterne bad om analgetikum første gang [5], verbale smertescorer [9] og *tourniquet*-relaterede smerter, som er en problematisk og begrænsende form for smerter ved håndkirurgi [5].

Forbruget af analgetika blev målt i de fem studier, hvor smerte var den primære effektparameter. Morfinforbruget blev næsten halveret postoperativt i to af studierne [4, 10], og i to andre blev der påvist signifikant reduktion af fentanylforbruget [5, 9]. I det fjerde studie målte man diclofenacforbruget i det første postoperative døgn. Det viste sig at være signifikant mindre ved brug af melatonin end uden ($p = 0,007$) [5]. Ligeledes blev det dokumenteret, at tiden, der gik, før patienterne bad om ekstra smertestillende medicin i form af diclofenac første gang, var 75 minutter i placebogruppen og 145 minutter i melatoningruppen ($p = 0,001$) [5].

SEDATION

Sedation er undersøgt i fire studier [1, 6, 7, 10]. Sedationen blev målt via forskellige scorer, hvor der blev givet point efter grad af vågenhed. I studierne blev melatonins effekt sammenlignet med placebos og

FAKTABOKS

Melatonin er et endogent, lipofilt indolderivat, der produceres primært i corpus pineale.

Melatonin er hos mennesker givet i doser på op til et gram uden rapporterede bivirkninger.

I de fleste studier er der påvist en signifikant anxiolytisk effekt, når melatonin gives før operation.

Melatonin har muligvis en analgetisk effekt ved bestemte kirurgiske indgreb.

Den registrerede indikation for melatonin er korttidsbehandling af primær søvnløshed og dårlig søvnkvalitet hos patienter over 55 år.

Ved operative indgreb er der dokumenteret gavnlige effekter mht. anxiolyse og sedation. Den analgetiske effekt er p.t. mere uklar (Foto: Istock).

midazolams. Melatonin blev givet i doser op til 0,2 mg/kg (s.l.) [7] og 6 mg (p.o.) [10], mens midazolam blev givet i doser op til 0,2 mg/kg (s.l.) [7] og 15 mg (p.o.) [6, 7]. Præparaterne blev givet indtil 60 minutter præoperativt [10]. Præoperativt fandt man, at de melatoninbehandlede patienter var signifikant mere sederede end de placebobehandlede patienter [1, 6, 7], men ikke så sederede som de midazolambehandlede patienter ($p < 0,001$) [1, 6, 7]. Postoperativt fandt man ingen forskelle mellem grupperne, bortset fra i et enkelt studie, hvor man 90 minutter postoperativt fandt, at melatoningruppen var mindre sederet end gruppen, der fik midazolam [7]. I et andet studie fandt man dog en højere grad af sedation hos de melatoninbehandlede end hos dem, der fik placebo [10]. Man undersøgte endvidere for amnesi og psykomotorisk hæmning, uden at finde at melatonin inducerede dette [1, 6, 7] (Tabel 1).

DISKUSSION

Baseret på den tilgængelige litteratur er der dokumentation for, at melatonin har anxiolytisk, sedativ og muligvis analgetisk effekt ved kirurgi. Melatonin er et sikkert stof, der i gramdoser har været uden bivirkninger hos mennesker [11]. I samtlige studier, hvor melatonins anxiolytiske, analgetiske og sedative effekter har været undersøgt, har bivirkningerne ikke været signifikant forskellige fra dem, der sås ved placebo [1-10].

De fleste studier viser, at melatonin har en signifikant anxiolytisk effekt ved operative indgreb samt en gavnlig effekt på sedationen. Der er imidlertid flere uafklarede forhold omkring behandling med melatonin. Det vides ikke med sikkerhed, om der er en dosis-respons-sammenhæng med hensyn til den anxiolytiske effekt. Der kan endvidere argumenteres for, at en anxiolytisk effekt før kirurgi måske ikke har en stor klinisk betydning. Der er dog studier, hvori man har påvist, at en anxiolytisk effekt ved ambulant kirurgi er hensigtsmæssig, da det gør operationen til en bedre oplevelse, hvilket er vist med f.eks. betablokkeren timolol [12]. En væsentlig faktor er endvidere, at melatonin ikke påvirker patienternes psykomotoriske færdigheder, hvilket benzodiazepiner kan gøre [1, 6, 7].

Den analgetiske effekt er uafklaret. I et nyligt review af *Yousaf et al* konkluderes det, at der er tvivlsom analgetisk effekt ved melatoninbehandling præoperativt, og at de foreliggende studier har metodologiske mangler, da man ikke målte patienternes smerte, inden forsøget gik i gang [13]. Det er derfor nødvendigt med flere kliniske såvel som patofysiologiske studier, idet de fysiologiske mekanismer ikke er velundersøgt. Der er dog dokumenteret ændringer i melatoninsekretion hos raske forsøgspersoner, der blev påført smerte [14], og ved operative indgreb er der dokumenteret signifikante forstyrrelser i melatoninstofskiftet hos patienter, der undergår gynækologiske indgreb samt major og minor kirurgi [15-17]. Ligeledes er det i dyreeksperimentielle studier vist, at melatonin modulerer glutaminerg transmission i centralnervesystemet [18], samt at der er melatoninreceptorer til stede i dele af de sensitive baner af nervus trigeminus [19]. Disse patofysiologiske forhold kunne indikere, at der kan være en kobling mellem smerte og frigivelse af melatonin eller forbrug af melatonin, og at denne effekt kan reproduceres ved repetitiv administration, som stabiliserer døgnrytmen.

Melatonin har en veldokumenteret anxiolytisk og sedativ effekt ved kirurgi. Melatonin er allerede indregistreret til korttidsbehandling af primær søvnløshed og dårlig søvnkvalitet hos personer over 55 år. Hvis melatonins analgetiske effekt kan dokumenteres i fremtidige, procedurespecifikke, randomiserede placebokontrollerede studier, vil det have en væsentlig klinisk betydning pga. et reduceret forbrug af morfika og NSAID, da disse lægemidler kan have uheldige bivirkninger.

KORRESPONDANCE: *Michael Wilhelmsen*, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, Herlev Hospital, 2730 Herlev. E-mail: wilhelmsenorama@gmail.com

ANTAGET: 7. januar 2011
FØRST PÅ NETTET: 4. april 2011
INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Acil M, Basgul E, Celiker V et al. Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance. Eur J Anaesthesiol 2004;21:553-7.
2. Capuzzo M, Zanardi B, Schiffino E et al. Melatonin does not reduce anxiety more than placebo in the elderly undergoing surgery. Anesth Analg 2006;103:121-3.
3. Caumo W, Levandovski R, Hidalgo MP. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Pain 2009;10:100-8.
4. Caumo W, Torres F, Moreira NL Jr et al. The clinical impact of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. Anesth Analg 2007;105:1263-71.
5. Mowafi HA, Ismail SA. Melatonin improves tourniquet tolerance and enhances postoperative analgesia in patients receiving intravenous regional anesthesia. Anesth Analg 2008;107:1422-6.
6. Naguib M, Samarkandi AH. Premedication with melatonin: a double-blind,

placebo-controlled comparison with midazolam. Br J Anaesth 1999;82:875-80.
7. Naguib M, Samarkandi AH. The comparative dose-response effects of melatonin and midazolam for premedication of adult patients: a double-blinded, placebo-controlled study. Anesth Analg 2000;91:473-9.
8. Naguib M, Samarkandi AH, Moniem MA et al. The effects of melatonin premedication on propofol and thiopental induction dose-response curves: a prospective, randomized, double-blind study. Anesth Analg 2006;103:1448-52.
9. Ismail SA, Mowafi HA. Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. Anesth Analg 2009;108:1146-51.
10. Borazan H, Tuncer S, Yalcin N et al. Effects of preoperative oral melatonin medication on postoperative analgesia, sleep quality, and sedation in patients undergoing elective prostatectomy: a randomized clinical trial. J Anesth 2010; 24:155-60.
11. Nordlund JJ, Lerner AB. The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. J Clin Endocrinol Metab 1977;45:768-74.
12. Mackenzie JW. A novel approach to anxiolytic premedication for day-case patients. J R Soc Med 1991;84:646-9.
13. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L et al. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials. Anesthesiology 2010;113:968-76.
14. Nelson FA, Farr LA, Ebadi M. Salivary melatonin response to acute pain stimuli. J Pineal Res 2001;30:206-12.
15. Gögenur I, Middleton B, Kristiansen VB et al. Disturbances in melatonin and core body temperature circadian rhythms after minimal invasive surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2007;51:1099-106.
16. Gögenur I, Ocak U, Altunpinar O et al. Disturbances in melatonin, cortisol and core body temperature rhythms after major surgery. World J Surg 2007;31: 290-8.
17. Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF et al. Melatonin secretion after surgery. Lancet 2000;356:1244-5.
18. Huang H, Lee SC, Yang XL. Modulation by melatonin of glutamatergic synaptic transmission in the carp retina. J Physiol 2005;569:857-71.
19. Williams LM, Hannah LT, Hastings MH et al. Melatonin receptors in the rat brain and pituitary. J Pineal Res 1995;19:173-7.

Velfungerende forskningstræning i gynækologi og obstetrik

Annette Settnes[1], Annemette Lykkebo[2], Gitte Eriksen[3], Øjvind Lidegaard[4] & Jette Led Sørensen[5]

UDVIKLING OG UDDANNELSE

1) Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Hillerød Hospital,
2) Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Kolding Sygehus, Sygehus Lillebælt,
3) Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby,
4) Gynækologisk Afdeling, Rigshospitalet, og
5) Juliane Marie Centret, Rigshospitalet

I denne uddannelsesartikel beskrives strukturen og evalueringen af det første nationale forskningstræningsmodul (FTM), der blev afholdt i gynækologi og obstetrik i 2008.

I 2000 foreslog man i Speciallægekommissionens betænkning at indføre et FTM på 12 uger i speciallægeuddannelsen. I 2003 indførte Sundhedsstyrelsen et FTM, dog kun på 20 dage [1]. FTM skal sikre, at læger i hoveduddannelsesforløb (H-læger) opnår kompetencer inden for sundhedsforskning. Fremtidens speciallæge skal kunne opsøge og kritisk vurdere forskningsresultater inden for eget speciale og kunne anvende disse i klinikken [1]. Det centrale spørgsmål er, om det korte forløb på kun 20 dage i tilstrækkelig grad kan danne rammen om opnåelsen af disse kompetencer. Forløbet beskrives her, dels for at vise de positive effekter, der kan være af interesse for uddannelsestiltag inden for anvendelse af sundhedsforskning, dels for at påpege nogle af de forhindringer, som vi i løbet af projektet har set, kan opstå under implementering af det nye forløb.

METODE

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) ønskede at knytte FTM til specialets eksisterende forskningsmiljøer, nationale kliniske retningslinjer og kliniske databaser. DSOG arbejdede i 2003-2007 hen imod en landsdækkende specialespecifik model for FTM, der blev godkendt og implementeret fra 2008 [2]. DSOG har det overordnede ansvar for FTM og har etableret en styregruppe med en hovedkursusleder, delkursuslederne for hver af de tre specialespecifikke kurser, formændene for de tre regionale uddannelsesråd, en fra specialets undervisningsudvalg og en yngre læge [2]. Styregruppen har ansvar for afholdelsen og udviklingen af kurserne. Evaluering af projekterne varetages af de postgraduate kliniske lektorer i region øst og region nord samt af en hovedvejleder for FTM i region syd. DSOG har endvidere opbygget en hjemmeside med alle praktiske oplysninger om FTM [2-5].

Modulet består af 20 dage fordelt på ni kursusdage, ti dages projektarbejde og en dag til præsentation og evaluering. Der er mulighed for træning i videnskabelig metode på forskellige niveauer, og projektet kan være et oplæg til et større forskningsprojekt [1].

FTM i gynækologi og obstetrik er placeret i den sidste halvdel af speciallægeuddannelsen [2]. I begyndelsen af hoveduddannelsen afgrænses en forskningside, og H-lægen finder en vejleder og udarbejder en kort struktureret projektbeskrivelse, der lægges på hjemmesiden til brug for planlægning af kurserne. Der er ikke krav om, at vejlederen skal have en ph.d.- eller doktorgrad, men vedkommende skal godkendes af de uddannelsesansvarlige overlæger eller ved tvivl af de postgraduate kliniske lektorer.