

Melatonine bijsluiter (WWW.melatonine.nu)

Wat is melatonine?

Melatonine wordt 's avonds en 's nachts in de pijnappelklier in de hersenen gemaakt. Overdag wordt nauwelijks melatonine geproduceerd omdat daglicht de vorming van melatonine afremt. Tussen 19:30 en 21:30 uur komt de melatonineproductie op gang. De hoogste waarde wordt 's nachts tussen 24:00 en 02:00 uur bereikt. 's Morgens komt de melatonine concentratie weer terug op de basiswaarde.

Melatonine stuurt de inwendige biologische klok en zorgt daarmee voor een regelmatig slaap-waakritme. Een stoornis in het melatonineritme leidt doorgaans tot slaapproblemen.

Melatonine wordt in de lever snel afgebroken. Afhankelijk van de gebruikte dosering is binnen 4 - 6 uur driekwart van de dosis weer verdwenen.

Waarvoor wordt melatonine gebruikt?

Melatonine wordt gebruikt bij de behandeling van slaapproblemen. Gebruik van melatonine heeft alleen maar zin indien de slaapproblemen worden veroorzaakt door een stoornis in het melatonineritme. Uit gecontroleerde studies is gebleken dat melatonine effectief kan zijn bij inslaapproblemen bij kinderen en volwassenen met een vertraagde slaapfase stoornis, ADHD, autisme, leerproblemen, verstandelijke beperking en blinden. Toevoeging van melatonine aan de behandeling van moeilijk instelbare epilepsie kan het aantal aanvallen doen afnemen.

Verder kan melatonine gebruikt worden bij de preventie en behandeling van aandoeningen waarbij een relatie bestaat met verlaagde melatonine spiegels.

Wanneer mag u geen melatonine gebruiken?

Er bestaan geen gecontroleerde studies naar de veiligheid van het gebruik van melatonine tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding. Bij onderzoek bij dieren zijn echter geen aanwijzingen voor schadelijkheid gevonden. Tot nu toe zijn er overigens ook geen meldingen van schadelijkheid bij de mens. Wel zijn er al meer dan honderd publicaties over de relatie tussen melatoninetekort en problemen tijdens de zwangerschap. Zo worden bij vrouwen bij wie tijdens de zwangerschap complicaties optreden, zoals hoge bloeddruk, achteruitgang placenta functie, zuurstofgebrek bij het ongeboren kind of vroeggeboorte, bij moeder vaker lage melatonine spiegels gevonden. Verder worden bij vrouwen met een kind dat een autistische stoornis heeft en/of een verstandelijke beperking, vaker lage melatonine spiegels gevonden.

Voorzichtigheid is geboden bij ernstige afname van de functie van de nieren en de lever.

In welke dosering wordt melatonine gebruikt?

De dosis melatonine is afhankelijk van de leeftijd en de uitslag van de meting van het eigen melatonine ritme. Wanneer hierover geen specifiek advies is gegeven kan de volgende richtlijn worden gevolgd:

1. Melatonine als inslaapmiddel:

Kinderen tot 10 jaar: 0,5 mg tot 1,0 mg.

Kinderen vanaf 10 jaar en volwassenen: 1 mg tot 3 mg.

Bij gunstig effect kijken of lagere dosis ook effectief is.

Bij langdurig gebruik: Stop ten minste eenmaal per jaar gedurende een week het gebruik van melatonine (bij voorkeur in de zomer).

2. Melatonine voor naar voren schuiven van het melatonine ritme

Kinderen tot 10 jaar: 0,2 - 0,5 mg. Als na één week geen effect is opgetreden kan de dosis om de week met 0,2 - 0,5 mg opgehoogd worden tot effect is opgetreden (maximaal 3mg).

Kinderen vanaf 10 jaar en volwassenen: 0,5 - 1 mg. Als na één (kinderen) of twee (volwassenen) weken geen effect is op getreden kan de dosis om de week (kinderen), respectievelijk twee weken met 0,5 - 1 mg opgehoogd worden tot effect is opgetreden (maximaal kind 3 mg, volwassenen 5mg). Bij gunstig effect kijken of lagere dosis ook effectief is.

Behandelduur minimaal een maand. Bij korter gebruik kunnen slaapproblemen weer terugkeren doordat melatonine ritme weer terug schuift naar de 'oude' stand. Als dat toch het geval is dient de behandeling langer te worden voortgezet.

Stop ten minste eenmaal per jaar gedurende een week het gebruik van melatonine (bij voorkeur in de zomer).

Op welk tijdstip dient melatonine te worden ingenomen?

Het tijdstip waarop melatonine ingenomen moet worden is afhankelijk van het soort slaapprobleem en van de uitslag van de meting van het eigen melatonineritme. Bij mensen bij wie de eigen melatonineproductie veel te laat op gang komt (vertraagde slaapfase stoornis) is het tijdstip van inname 5 uur voorafgaand aan het gemeten tijdstip van het goed op gang komen van de eigen melatonineproductie (de zogeheten DLMO of Dim Light Melatonin Onset).

Wanneer geen specifiek advies is gegeven, kan melatonine het beste 30 – 45 minuten voor het gewenste tijdstip van inslapen worden ingenomen. Zorg hierbij voor zoveel mogelijk regelmaat. Het is belangrijk dat het bioritme in het lichaam zoveel mogelijk constant is. Probeer daarom als je melatonine inneemt dit elke avond zoveel mogelijk rond hetzelfde tijdstip te doen (binnen een uur voor of na het gebruikelijke tijdstip).

Moet een vergeten dosis worden ingehaald?

Bij het vergeten van innemen van een tablet melatonine mag deze 's avonds niet later dan 2 uur na het voorgeschreven tijdstip alsnog worden ingenomen. Het is ongewenst om melatonine in te nemen als men 's nachts wakker wordt.

In tegenstelling tot gebruikelijke slaapmedicatie zullen slaapproblemen niet erger worden ('rebound effect') als er een dosis melatonine wordt vergeten of overgeslagen.

Neem de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip in en gebruik hierbij geen dubbele dosis om de vergeten dosis 'in te halen'.

Welke soorten melatonine preparaten bestaan er?

Melatonine bestaat als snelwerkend (fast release) en traagwerkend (slow release of time release). Het effect van een fast release preparaat begint sneller (30 tot 45 minuten na inname) dan van een slow release melatoninepreparaat. Maar een slow release melatonine preparaat werkt weer enkele uren langer door. Om de voordelen van beide preparaat typen te combineren zijn er een dubbel release-preparaten ontwikkeld. De buitenkant van het tablet lost snel op (fast release) en de kern van het tablet laat melatonine langzaam door (slow release). Indien hierover niets op de verpakking wordt aangegeven gaat het om een fast release melatoninepreparaat.

Doorslaapproblemen bij mensen jonger dan 50 jaar hebben doorgaans een andere oorzaak dan melatonine tekort. Daarom is het voor hen zelden nodig om een melatonine preparaat met een verlengde werking te gebruiken. Bij mensen die ouder zijn dan 50 jaar is vaak wel sprake van lage melatonine spiegels en helpt een slow release melatonine preparaat vaak beter.

Melatonine wordt geleverd in de vorm van een tablet, capsule of oplossing. Indien gewenst mogen bij snelwerkende preparaten de capsules worden geopend of tabletten worden vermalen. Door een melatonine tablet onder de tong te laten smelten, treedt de werking sneller in (vaak al na 15 minuten). Bij melatonine preparaten met verlengde werking mogen capsules niet worden geopend en tabletten niet worden vermalen.

Bij mensen die melatonine vertraagd afbreken (CYP1A2 slow metabolisers) werkt een fast release melatoninepreparaat vele uren langer dan bij iemand die melatonine normaal snel afbreekt. Daarom is het aan hen af te raden om een slow release melatoninepreparaat te gebruiken.

Hoe lang dient de behandeling te worden voortgezet?

Uit onderzoek bij kinderen en volwassenen is gebleken dat langdurig gebruik van melatonine, mits om de juiste reden ingenomen, veilig is. Onafhankelijke onderzoeken hebben aangetoond dat een langdurige (meer dan 3 jaar) behandeling van basisschoolkinderen geen negatieve lange termijn bijwerkingen heeft, ook niet op de ontwikkeling van de puberteit.

Als melatoninebehandeling effectief is, bevelen wij aan de behandeling ieder jaar, bijvoorbeeld in de zomer (er is dan overdag voldoende licht om het slaap-waakritme in het gareel te houden) minimaal 1 week te stoppen. Als het slaap-waak ritme duidelijk verslechtert, dan wijst dit erop dat melatoninebehandeling nog steeds zinvol is en kan de behandeling nog een jaar worden voortgezet. Een behandeling met melatonine kan op elk moment worden gestopt. De slaapproblemen kunnen uiteraard weer terugkeren. In tegenstelling tot gebruikelijke slaapmedicatie zullen slaapproblemen niet erger worden ('rebound effect') dan ze voordien waren.

Welke bijwerkingen zijn er mogelijk?

Melatonine wordt bijna altijd goed verdragen en veroorzaakt zelden bijwerkingen. Gebruik van melatonine heeft geen invloed op de eigen melatonineproductie. Soms (0,1-1%) ontstaan klachten over misselijkheid, buikpijn, obstipatie, hoofdpijn, droge mond, duizeligheid of rusteloosheid. Ook kunnen

mensen die melatonine gebruiken meer gaan dromen. Overmatige slaperigheid 's morgens kan erop wijzen dat een te hoge melatoninedosis wordt gebruikt.

In zeldzame gevallen kan melatonine bij mensen met epilepsie leiden tot een toename van het aantal aanvallen. Hier staat tegenover dat het tegenovergestelde, namelijk een afname van het aantal aanvallen, vaker voorkomt. Bij mensen met epilepsie leidt een verbetering van de slaap doorgaans juist tot een afname van het aantal epileptische aanvallen.

Een belangrijke, maar weinig bekende bijwerking van melatonine, is het na enkele weken gebruik van melatonine afnemen van het effect en terugkeren van de slaapproblemen. Oorzaak hiervan is een stoornis in de afbraak van melatonine. Door de te trage afbraak van melatonine ontstaan niet alleen 's nachts, maar ook overdag zeer hoge melatoninespiegels. Dit leidt -paradoxaal- tot een ontregeling van het slaap-waakritme in plaats van een diepere en langdurigere slaap. Geadviseerd wordt een melatonine dagspiegel te bepalen en in afwachting van de uitslag de behandeling te onderbreken. Vaak verbetert door het onderbreken van de behandeling de doorslaap reeds binnen een week. Indien inderdaad sprake blijkt te zijn van te hoge melatonine dagspiegels, is er zeer waarschijnlijk sprake van een te trage afbraak van melatonine. Indien de behandeling met melatonine moet worden hervat, dient een veel lagere dosis te worden gebruikt (maximaal 0,5 mg bij kinderen en 1 mg bij volwassenen).

Afname van effect van melatonine

Afname van het effect van melatonine komt voor bij mensen die melatonine erg traag afbreken. Hierbij ontstaan er binnen enkele weken van de melatoninebehandeling zowel 's nachts als overdag zulke hoge melatonine spiegels in het bloed, dat het slaap-waakcentrum in de hersenen ontregeld raakt. Deze hoge melatonine spiegels leiden, in tegenstelling tot wat men zou verwachten, niet tot langdurige slaap, maar juist tot nachtelijk wakker worden en het 's morgens te vroeg ontwaken. Voor het vlot in slaap vallen helpt het tablet melatonine meestal nog wel.

Melatonine wordt afgebroken in de lever door een speciaal enzym: het CYP1A2 enzym. Bij sommige mensen is dit enzym onvoldoende actief. Dit heeft niets te maken met een ziekte van de lever, maar wordt veroorzaakt door een -verder onschuldige- chromosoomafwijking (mutatie in het CYP1A2 gen), die bij ongeveer 8% van de mensen aanwezig is. Onder normale omstandigheden zal van een 's avonds ingenomen tablet melatonine 's morgens niets meer aanwezig zijn. Als het CYP1A2 enzym echter te traag werkt, is 's morgens de helft van een normale dosis melatonine nog niet afgebroken. Dit leidt na enkele weken gebruik tot stapeling van melatonine en 24 uur hoge melatoninespiegels.

Of iemand melatonine normaal of juist traag kan afbreken kan op 3 manieren worden vastgesteld:

1. Een *CYP1A2 gen-test*. Dit is een DNA test in bloed. Hierbij kan worden vastgesteld of het CYP1A2 gen 'normaal' is, of dat er een mutatie in dit gen aanwezig is (een zogeheten polymorfisme). Dit onderzoek kan zowel voorafgaand als tijdens een behandeling met melatonine worden gedaan. De test wordt onder meer in het laboratorium van de Erasmus universiteit Rotterdam uitgevoerd. Het bloedmonster moet dus worden opgestuurd. De test kan door elke arts (met een AGB code) worden aangevraagd. De kosten bedragen ongeveer € 70,00. De test wordt in het algemeen alleen vergoed door de ziektekostenverzekeraar, indien sprake is van een medische vraag (zoals het optreden van bijwerkingen van melatonine, zoals melatoninestapeling). Waarschijnlijk wordt de test dus niet vergoed wanneer reeds voorafgaand aan de behandeling met melatonine een CYP1A2 gen-test wordt aangevraagd.

2. Een '*melatonine clearance test*', ook wel '*metabolisatie test*' genoemd. Deze test heeft alleen zin wanneer tenminste 2 weken voorafgaand aan het onderzoek géén melatonine is gebruikt. De test kan thuis worden afgenomen. De kosten bedragen ongeveer € 175,00. Als de test door een specialist wordt aangevraagd, zal de ziektekostenverzekering de kosten vaak vergoeden. Bij deze test wordt 's morgens om 11:00 uur speeksel afgenomen (= nulmeting). Hierna wordt een lage dosis melatonine gegeven (0,1 tot 0,3 mg). Daarna wordt om 13:00 uur weer speeksel afgenomen (= piekwaarde berekening), en vervolgens 's middags om 15:00, 16:00 en 17:00 uur. Deze drie middagmetingen zijn nodig om te berekenen hoe snel of hoe traag de melatoninespiegel daalt. Op basis hiervan kan bepaald worden of iemand melatonine voldoende snel kan afbreken en of er een 'normale' dosis melatonine kan worden voorschrijven of dat we een lage dosis moeten voorschrijven omdat sprake is van een te trage afbraaksnelheid.

3. *Controle melatoninespiegel overdag tijdens de behandeling met melatonine.* Bij een vermoeden op melatoninestapeling is het raadzaam om met het gebruik van melatonine te stoppen. Om vast te stellen of inderdaad sprake is van melatoninestapeling is aan te raden om, vóórdat met melatonine wordt gestopt, eerst in speeksel een melatoninespiegel overdag te laten bepalen. Deze hoort lager te zijn dan 10 pg/ml. Wanneer deze hoger is dan 50 pg/ml, is vermoedelijk sprake van melatoninestapeling. Als duidelijk is dat (waarschijnlijk) sprake is van een te trage afbraak van melatonine, is het niet alleen belangrijk om een lage dosis melatonine te gebruiken, maar ook om na ongeveer 4 weken behandeling een melatoninespiegel overdag te bepalen. Dit om te controleren of wel of niet (opnieuw) sprake is van een begin van melatonine stapeling. Hiertoe zal 's middags een of tweemaal speeksel afgenomen moeten worden om te controleren of de melatonine spiegel op dat moment nog steeds normaal laag is. Bij een eenmalige meting kan alleen worden gezien of de melatonine spiegel wel of niet verhoogd is. Als er 's middags tweemaal speeksel wordt afgenomen met tussenpoos van 4 uur (bijvoorbeeld 12:00 en 16:00 uur) kan bovendien worden vastgesteld met welke snelheid de melatonine afbraak plaatsvindt. Deze metingen kunnen na voorafgaand overleg via de melatonine website (test@melatonine.nu) worden aangevraagd.

Toevoegen Omeprazol

Soms moet bij mensen die melatonine te traag afbreken de dosis melatonine dermate worden verlaagd, dat het voor het in slaap vallen onvoldoende effect meer heeft. In dat geval kan gekozen worden om melatonine in combinatie met een ochtenddosis omeprazol te gebruiken. Omeprazol is een medicijn dat normaal voorgeschreven wordt om de aanmaak van maagzuur te remmen. Omeprazol stimuleert echter tevens de activiteit van CYP1A2, het enzym dat melatonine moet afbreken. Door omeprazol aan de behandeling met melatonine toe te voegen kan melatonine in een hogere en effectievere dosis worden voorgeschreven zonder het risico op hoge melatonine spiegels overdag.

Melatonine ter preventie van een jetlag

Bij een vliegreis naar het oosten (richting Japan) reis je tegen de draaiing van de aarde in. Het wordt vroeger donker, maar je biologische klok is nog niet zover. Het kost dan moeite om in slaap te vallen omdat je eigen melatonineaanmaak nog niet is begonnen. Als je toch gaat slapen als het donker wordt, zal de melatonineaanmaak eerder beginnen en wordt je biologische klok 'gelijkgezet' met de tijd op je plaats van bestemming. Bij de een gaat dat sneller dan bij de ander, maar meestal duurt het wel enkele dagen tot je eigen melatonineritme zich heeft aangepast. Het helpt als je een halfuur voordat je wilt gaan slapen 1 mg melatonine inneemt.

Bij terugkeer in Nederland ben je met de draaiing van de aarde meegereisd. Die dag duurt daarom langer. Je biologische klok moet dan opnieuw worden gelijkgezet. Dat doe je door op te blijven en pas naar bed te gaan op de gebruikelijke lokale bedtijd.

Bij een vliegreis naar het westen (richting Verenigde Staten) reis je met de draaiing van de aarde mee. De reisdag is langer, want op je plaats van bestemming wordt het pas later donker. Je biologische klok geeft echter al eerder aan dat het tijd is om te gaan slapen. Als je wacht met slapen tot het donker is, wordt de melatonineaanmaak uitgesteld en wordt je biologische klok 'gelijkgezet' met het dag- en nachtritme op je plaats van bestemming. Bij de een gaat dat sneller dan bij de ander.

Als je terugkeert naar Nederland reis je tegen de draaiing van de aarde in. Die dag duurt daardoor korter. Het wordt vroeger donker dan je gewend bent en je biologische klok is nog niet zover. Om de melatonineaanmaak te verschuiven naar een vroeger tijdstip kun je het beste naar bed gaan zodra het donker is. Op die manier zet je je biologische klok 'gelijk' met de Nederlandse tijd. Bij de een gaat dat sneller dan bij de ander, maar meestal duurt het wel enkele dagen tot je eigen melatonineritme zich heeft aangepast. Dat lukt overigens sneller als je een halfuur voor je naar bed gaat 1 mg melatonine inneemt.

Andere geneesmiddelen die door CYP1A2 worden afgebroken

Als melatonine te traag wordt afgebroken doordat het CYP1A2 enzym onvoldoende actief is, heeft dat ook gevolgen voor eventueel gebruik van andere geneesmiddelen die door CYP1A2 worden afgebroken. Ook deze zullen dan bij een 'normale' dosis kunnen gaan 'stapelen'. Dat zal dan, afhankelijk van welk geneesmiddel het om gaat, leiden tot het snel optreden van bijwerkingen. De arts zal hierbij dus van begin af aan voor een lagere dosering moeten kiezen.

Medicijnen die ook door het CYP1A2 enzym worden afgebroken:

anagrelide (Xagrid®)	olanzapine (Zyprexa®)
chloorpromazine	ondansetron (Zofran®)
cinacalcet (Mimpara®)	perphenazine
clomipramine (Anafranil®)	propafenon (Rytmonorm®)
clozapine (Leponex®)	propranolol
dacarbazine (Deticene®)	ramelteon (Rozerem®)
duloxetine (Cymbalta®)	riluzol (Rilutek®)
erlotinib (Tarceva®)	ropinirol (Adartre®) (Requip®)
flufenazine (Anatensol®)	theofylline (Theolair®)
flutamide	tizanidine (Sirdalud®)
fluvoxamine (Fevarin®)	zolmitriptan (Zomig®)
frovatriptan (Fromirex®)	
imipramine	
melatonine (Circadin®)	preparaat voor plaatselijke verdoving en 'ruggenprik' verdoving:
mirtazapine (Remeron®)	ropivacaine (Naropin)
naproxen (Aleve®) (Feminax®)	

Interacties (onderlinge wisselwerking melatonine met andere geneesmiddelen)

Er bestaan medicijnen die de werking van het enzym CYP1A2 afremmen of juist stimuleren. Bij gelijktijdig gebruik van medicijnen die de werking van het enzym CYP1A2 remmen zal de melatonine spiegel stijgen en bestaat het risico op melatonine stapeling. Voor mensen bij wie het CYP1A2 enzym toch al te traag werkt wordt het risico op melatonine stapeling dan dus nog groter.

Medicijnen die de afbraak van melatonine remmen:

amiodarone (Cordarone®)	fluvoxamine (Fevarin®)
anticonceptiepil	moclobemide (Aurorix®)
cimetidine (Tagamet®)	ofloxacin (Tarivid®)
ciprofloxacin (Ciproxin®)	perfenazine
echinacea	propafenon (Rytmonorm®)
famotidine (Pepcidin®)	ropinirol (Adartre®) (Requip®)
flutamide	verapamil (Isoptin®) (Tarca®)
grapefruit sap	

Bij gelijktijdig gebruik van medicijnen die de werking van het enzym CYP1A2 stimuleren zal de melatonine spiegel dalen. Het effect van melatonine kan daardoor afnemen. Eventueel zal de dosis melatonine verhoogd moeten worden. Voor mensen bij wie het CYP1A2 enzym te traag werkt is deze combinatie gunstig en wordt het risico op melatonine stapeling juist kleiner.

Medicijnen die de afbraak van melatonine stimuleren:

carbamazepine (Tegretol®)	lansoprazol (Prezal®)
esomeprazol (Nexium®)	omeprazol (Losec®)
insuline	ritonavir (Norvir®) (Kaletra®)