

Expertisecentrum slaapstoornissen bij mensen met een verstandelijke beperking

's Heeren Loo, Locatie Ede

Postbus 75, 6710 BB Ede
Apeldoornseweg 60
6733 SC WEKEROM

Telefoon: 088-0372424
Fax: 088-0372423
Medische.Dienst.MNW@sheerenloo.nl

Bijsluiter melatonine

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 melatonine productie 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 basis waarde. Melatonine stuurt de inwendige biologische klok en zorgt daarmee voor een regelmatig slaap-waak ritme. Een stoornis in het melatonine ritme leidt meestal tot slaapproblemen. Melatonine wordt in de lever doorgaans 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 melatonine ritme. Daarom wordt in ons expertise slaapproblemen melatonine bij voorkeur alleen maar voorgeschreven indien vooraf het eigen melatonine ritme is vastgesteld. Dit is nodig om de voor te schrijven dosis melatonine en het tijdstip van inname te bepalen. Afhankelijk van het effect kan het nodig zijn dat de dosis wordt aangepast. 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.

Wanneer mag u geen melatonine gebruiken?

Er bestaan onvoldoende gegevens over de veiligheid van het gebruik van melatonine tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding omdat dit nooit is onderzocht. Bij onderzoek bij dieren zijn echter geen aanwijzingen voor schadelijkheid gevonden. Tot nu toe zijn er ook geen meldingen van schadelijkheid bij de mens.

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: Kinderen tot 10 jaar: 0,5 mg. Als na een week geen effect is opgetreden kan de dosis om de week met 0,5 mg opgehoogd worden tot effect is opgetreden.

Kinderen vanaf 10 jaar en volwassenen: 1 mg. Als na een (kinderen) of twee (volwassenen) weken geen effect is opgetreden kan de dosis om de week (kinderen), respectievelijk 2 weken met 1 mg opgehoogd worden tot effect is opgetreden.

Bij kinderen tot 10 jaar (40 kg) bevelen wij een maximum aan van 3 mg en bij ouderen 5 mg. Indien bij deze dosis onvoldoende effect is bereikt, is doorgaan met de behandeling niet zinvol.

Op welk tijdstip dient melatonine te worden ingenomen?

Het tijdstip dat melatonine ingenomen moet worden is afhankelijk van het soort slaapprobleem en van de uitslag van de meting van het eigen melatonine ritme. Dit is bijvoorbeeld bij mensen bij wie de eigen melatonine afgifte veel te laat op gang komt (vertraagde slaapfase stoornis) 5 uur voorafgaand aan het gemeten tijdstip van het goed op gang komen van de eigen melatonine afgifte.

Wanneer geen specifiek advies is gegeven, kan melatonine het beste 30 – 45 minuten voor de gewenste inslaaptijd worden ingenomen.

Bij mensen die melatonine te traag afbreken dient de dosis veel lager te zijn (zie bijwerkingen).

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 's nachts in te nemen als men 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 en traagwerkend (ook slow release, time release of verlengd werkend genoemd). Indien hierover niets op de verpakking wordt aangegeven gaat het om de snelwerkende vorm. Melatonine preparaten met verlengde werking zijn duurder. Doorslaapproblemen hebben doorgaans een andere oorzaak dan melatonine tekort. Daarom is het zelden nodig om een melatonine preparaat met een verlengde werking te gebruiken.

Melatonine wordt geleverd in de vorm van een tablet, capsule of oplossing. Indien gewenst mogen bij 'snelwerkende' melatonine de capsules worden geopend en 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.

Melatonine 0,1, 0,3, 1, 1,5, 2, 5mg (drogist)

Melatonine 1, 2, 3 en 5 mg (op recept)

Melatonine met verlengde werking:

Circadin 2 mg (op recept).

Melatonine TR 5 en 10mg (op recept)

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 basisschool kinderen geen negatieve lange termijn bijwerkingen heeft, ook niet op de ontwikkeling van de puberteit.

Als melatonine behandeling effectief is, bevelen wij aan de behandeling ieder jaar, bijvoorbeeld in de zomer (er is dan overdag voldoende licht om het slaap-waak ritme in het gareel te houden) minimaal 1 week te stoppen. Als het slaap-waak ritme dan duidelijk verslechtert wijst dit erop dat melatonine behandeling 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. Maar 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 erg goed verdragen en veroorzaakt zelden bijwerkingen. Gebruik van melatonine heeft geen invloed op de eigen aanmaak van melatonine. Soms (0,1-1%) ontstaan klachten over misselijkheid, buikpijn, obstipatie, hoofdpijn, droge mond of rusteloosheid.. Veel dromen en duizeligheid zijn ook beschreven. Overmatige slaperigheid 's morgens kan erop wijzen dat een te hoge melatonine dosis 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 vaker voorkomt. Bij mensen met epilepsie leidt een verbetering van de slaap doorgaans juist tot een afname van het aantal epileptische aanvallen.

Een weinig bekende bijwerking is het juist erger worden van de slaapproblemen of het na enkele weken (succesvol) gebruik van melatonine afnemen van het effect en terugkeren van de slaapproblemen. In dit geval moet het gebruik van melatonine worden gestaakt. Oorzaak hiervan is een stoornis in de afbraak van melatonine. Door de te trage afbraak van melatonine ontstaan ook overdag zeer hoge melatonine spiegels. Dit leidt -paradoxaal- tot een ontregeling van het slaap-waak ritme in plaats van een diepere en langdurigere slaap. Geadviseerd wordt in dat geval 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 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 gebruik van melatonine 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 melatonine tablet 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 overigens 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 24uur hoge melatoninespiegels.

In het Expertisecentrum slaapstoornissen bij mensen met een verstandelijke beperking wordt voorafgaand aan een behandeling met melatonine vastgesteld of iemand melatonine slecht kan afbreken. Dat doen we door middel van een zogeheten 'melatonine clearance test', ook wel 'metabolisatie test' genoemd. Deze kan thuis worden afgenomen. Voor deze test wordt 's morgens om 11:00 uur speeksel afgenomen (=nulmeting). Hierna wordt een lage dosis melatonine gegeven. Vervolgens wordt om 13:00 uur weer speeksel afgenomen (=piekwaarde berekening), en vervolgens nogmaals 's middags om 15:00, 16:00 en 17:00 uur. Deze drie middagmetingen zijn nodig om uit te kunnen rekenen hoe snel of hoe traag de melatonine spiegel daalt. Op basis hiervan kan berekend worden of iemand melatonine goed kan afbreken en of we een 'normale' dosis melatonine kunnen voorschrijven of dat we een lage dosis moeten voorschrijven.

In geval van twijfel of als de 'melatonine clearance test' uitwijst dat de afbraak van melatonine te traag is, zal na enkele weken behandeling met een lage dosis melatonine om 12:00 uur en om 16:00 uur speeksel afgenomen moeten worden om te controleren of de melatonine spiegel nog steeds normaal laag is. Als de melatonine spiegel overdag is gestegen, zal de dosis melatonine nog verder verlaagd moeten worden.

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 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.

Literatuur:

Braam W., Keijzer, H., van Geijlswijk I., Smits M.G., Didden R., Cufs L.M.G. (2010) Loss of response to melatonin treatment is associated with slow melatonin metabolism. J. of Intel Dis, 54, 547-55.

<https://www.researchgate.net/publication/44798157>

Braam W., van Geijlswijk I., Keijzer, H., Smits M.G., Didden R., Cufs L.M.G., Melatonine onwerkzaamheid bij slow metabolisers voor CYP1A2. Psyfar 2011:4 (november).

<https://www.researchgate.net/publication/306257921>

Wekerom 11-1-2016

Dr. W. Braam, AVG (arts voor verstandelijk gehandicapten, gespecialiseerd in slaapproblemen)

Drs. A. van Suijdam – Sietsma AVG (arts voor verstandelijk gehandicapten, gespecialiseerd in slaapproblemen)

Dr. A. Maas, (pedagoog, gespecialiseerd in slaapproblemen bij mensen met een verstandelijke beperking)

Expertisecentrum slaapstoornissen bij mensen met een verstandelijke beperking 's Heeren Loo, Locatie Ede

CYP1A2 enzym en afbraak andere medicijnen

Omdat naast melatonine ook enkele andere medicijnen door het CYP1A2 enzym worden afgebroken, heeft het hebben van een te traag werkend CYP1A2 enzym ook gevolgen voor het voorschrijven van deze andere medicijnen, De arts zal namelijk hierbij voor een lagere dosis moeten kiezen.

Medicijnen die ook door het CYP1A2 enzym worden afgebroken:

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

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	

Medicijnen die de afbraak van melatonine stimuleren:

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

Groenten die de afbraak van melatonine stimuleren:

broccoli
bloemkool
spruitjes

Dr. W. Braam, AVG (arts voor verstandelijk gehandicapten, gespecialiseerd in slaapproblemen)
Drs. A. Maas, (pedagoog, gespecialiseerd in slaapproblemen bij mensen met een verstandelijke beperking)