

Marcel Smits

neuroloog-somnoloog, Gouverneur Kremers Centrum (GKC), Maastricht UMC+, Slaapcentrum Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

Henry Keijzer

onderzoeker GKC, Maastricht UMC+, kwaliteitsfunctionaris Rijnstate Ziekenhuis Arnhem

Wiebe Braam

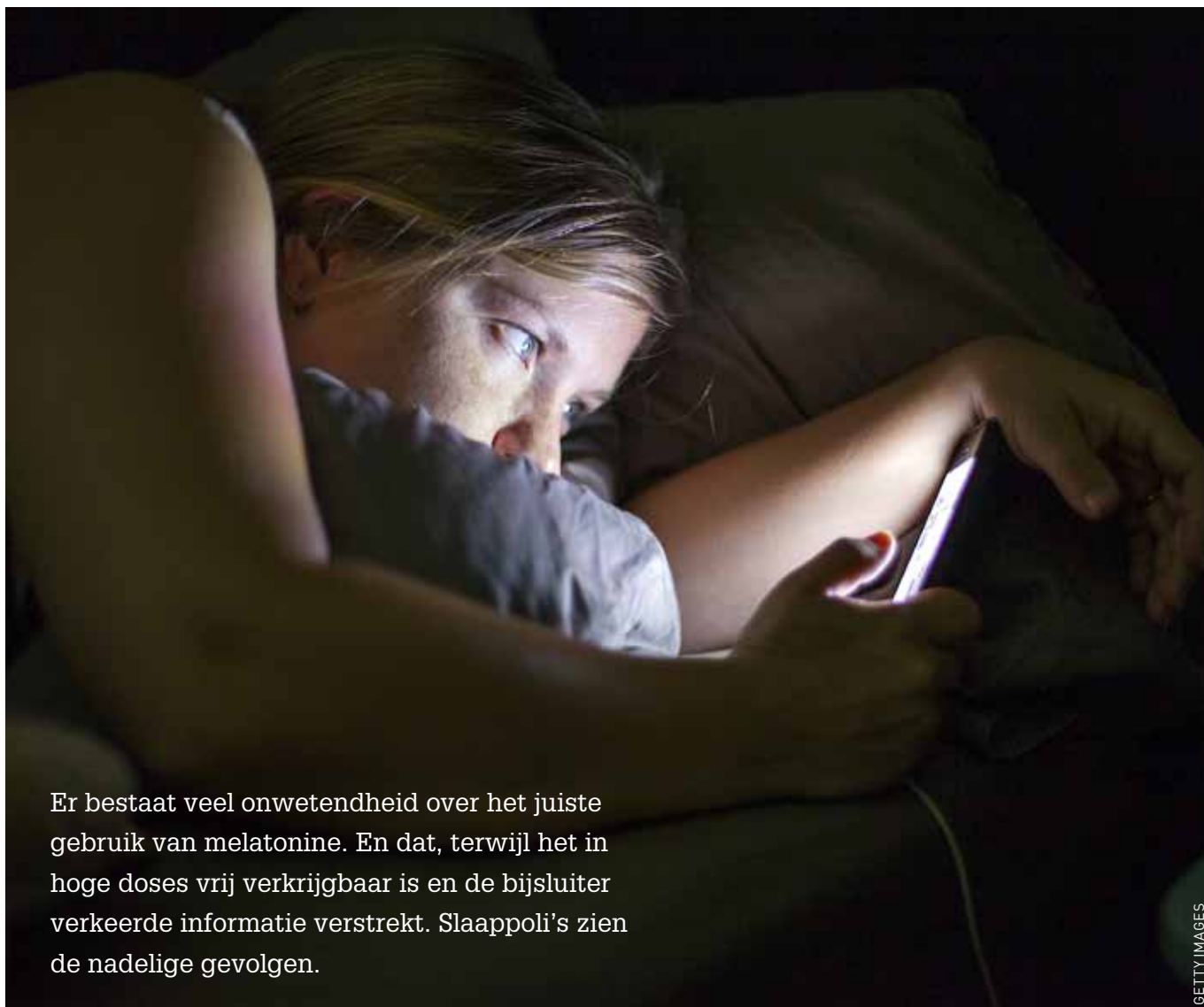
AVG-arts GKC, Maastricht UMC+, 's Heeren Loo, locatie Wekerom

Leopold Curfs

hoogleraar verstandelijke handicap, GKC, Maastricht UMC+

INNAMETIJDSTIP EN JUISTE DOSERING WORDEN VAAK VERONACHTZAAMD

Misverstanden over melatonine



GETTY IMAGES

Er bestaat veel onwetendheid over het juiste gebruik van melatonine. En dat, terwijl het in hoge doses vrij verkrijgbaar is en de bijsluiter verkeerde informatie verstrekt. Slaappoli's zien de nadelige gevolgen.

Op de melatoninepoli van Ziekenhuis Gelderse Vallei (ZGV) en bij het landelijk expertisecentrum voor mensen met een verstandelijke beperking van 's Heeren Loo in Wekerom zien wij de laatste jaren steeds meer patiënten die op een verkeerde manier behandeld zijn met melatonine. Vooral sinds in 2011 melatonine vrij verkrijgbaar is in doses van 1-3 mg en de Europese voedselveiligheidsorganisatie EFSA (ten onrechte!) heeft aangegeven dat melatonine de slaap verbetert als het ingenomen wordt vlak voor het gewenste tijdstip van inslapen.¹ Dit onjuiste advies staat overigens ook vermeld in de bijsluiters van melatonine, die verkrijgbaar is bij apotheek en drogist.

In de periode 9-9-2015 tot 14-10-2015 zagen wij op de poli van het ZGV veertien patiënten die voor het eerst kwamen met slaapkklachten en die onoordeelkundig melatonine hadden gebruikt. Acht hadden het middel ingenomen vlak voor het naar bed gaan, drie in een te hoge dosis en twee, die geen inslaapstoornissen hadden, hadden melatonine ingenomen in de hoop beter te kunnen doorslapen.

Aan de hand van twee casussen, van patiënten die we medio 2015 zagen, willen wij graag beklemtonen dat melatonine alleen ingenomen mag worden op het juiste tijdstip, in de juiste dosering en op de juiste indicatie. Zo niet, dan heeft het geen, of zelfs een averechts effect.

Casus 1 : de juiste tijd

Een 14-jarige jongen bezocht onze polikliniek, omdat hij sinds een halfjaar steeds meer moeite had met inslapen en 's morgens wakker worden. Hij ging naar bed om 22.00 uur en viel pas in slaap rond 0.30 uur. Hij sliep goed door. 's Morgens werd hij met moeite wakker. Zonder wakker sliep hij door tot 11.00 uur. De schoolprestaties waren matig. Het tijdstip van de endogene melatonineproductie (DLMO, zie kader over waak-slaapritme) was 22.20 uur.

Wij adviseerden 1 mg melatonine om 19.30 uur en iedere week de dosis met 1 mg op te hogen tot effect optreedt, met een maximum van 5 mg. Zes weken later vertelde hij dat hij zeer tevreden was over het resultaat. Met 3 mg melatonine oraal om 19.30 uur viel hij vlot in slaap rond 21.00 uur en hij werd uit zichzelf wakker rond 7.00 uur. De schoolprestaties waren aanzienlijk verbeterd.

Drie maanden later kwam hij terug op de polikliniek. De melatonine werkte niet meer sinds hij bij de apotheek een herhaalrecept had opgehaald. Omdat de bijsluitertekst dat aangaf was hij de melatonine gaan innemen vlak voor het naar bed gaan, om 22.00 uur. Een week na starten van de melatonine kon geen DLMO bepaald worden (zie figuur). Sinds patiënt de melatonine weer inneemt om 19.30 uur slaapt hij goed in en wordt hij 's morgens vlot wakker.

Bij onoordeelkundig gebruik heeft melatonine geen effect

WERKING VAN HET SLAAP-WAAKRITME

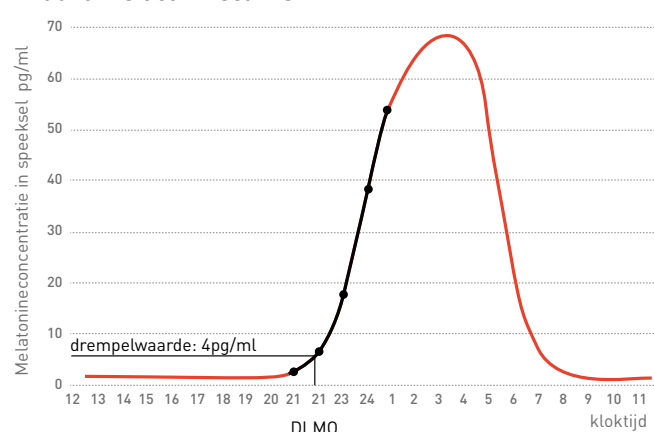
De endogene melatonineproductie, die het mogelijk maakt in slaap te vallen, volgt een 24-uursritme (zie figuur).⁸ Exogeen melatonine kan het slaap-waakritme verschuiven. De richting waarin dat gebeurt wordt bepaald door het tijdstip van inname. Dit inname-tijdstip hangt weer samen met het tijdstip waarop de endogene melatonineproductie op gang komt, de *dim light melatonin onset*: DLMO. En die ligt bij iedereen anders.

Melatonine ingenomen vijf uur vóór de DLMO schuift het slaap-waakritme naar een eerder tijdstip, met als gevolg eerder in slaap vallen en eerder wakker worden. Als melatonine wordt ingenomen tien uur na de DLMO, schuift het slaap-waakritme het meest krachtig naar een later tijdstip.⁹ Bij mensen met slaapstoornissen is het niet mogelijk de DLMO in te schatten op grond van bijvoorbeeld tijdstip van inslapen.² Omdat de DLMO een cruciale rol speelt bij de diagnostiek en behandeling van biologische-klokstoornissen heeft Ziekenhuis Gelderse Vallei een methode ontwikkeld waarmee gemakkelijk in speeksel de DLMO bepaald kan worden (melatoninecheck.nl).¹⁰ Deze diagnostiek kan landelijk worden aangevraagd door behandelaars.

Niet alleen het tijdstip, ook de dosis is van wezenlijk belang. Een te lage dosis heeft (uiteraard) geen effect. Maar een te hoge dosis ook niet, doordat dan de melatonine ook overdag nog aanwezig kan zijn bij mensen die melatonine te traag metaboliseren. Met als gevolg dat het 24-uursritme van de endogene melatonine verdwijnt.

Overigens wordt melatonine nogal eens ten onrechte gebruikt ter behandeling van primaire doorslaapstoornissen. Op het juiste tijdstip en in de juiste dosering, kan het het slaap-waakritme in de goede richting verschuiven. Nogal eens verbetert na enige tijd ook het doorslapen. Op primaire doorslaapstoornissen heeft melatonine geen effect.

24-uurs melatoninecurve



De vetgedrukte punten komen overeen met de 5-punts melatoninecurve waarmee het tijdstip bepaald wordt waarop de melatonineproductie op gang komt, de *dim light melatonin onset* (DLMO).

Bij 5 tot 10 procent van de bevolking wordt melatonine traag gemetaboliseerd

Deze casus laat zien dat melatonine geen effect heeft als het niet op het juiste tijdstip wordt ingenomen. Bovendien resulteerde de onjuiste bijsluitertekst in onnodige ineffectiviteit van melatonine. Ook kon een week na het staken van de melatonine geen betrouwbare DLMO bepaald worden.² Veel voorschrijvers van melatonine denken dat het geen kwaad kan op proef melatonine te geven zonder eerst de DLMO te meten, omdat ze ervan uitgaan dat, meteen na stoppen van de melatonine alsnog een DLMO bepaald kan worden. Wij adviseren vier tot zes weken voor de DLMO-bepaling geen melatonine in te nemen.³

HANDELSVERGUNNING?

Melatonine was lange tijd in Nederland vrij verkrijgbaar in een dosis tot 0,2 mg. Sinds de Europese voedselveiligheidsorganisatie EFSA in 2011 heeft vastgesteld dat het in een dosis tot 3 mg een veilig middel is, is melatonine in hogere dosis dan 0,2 mg vrij verkrijgbaar.¹

Volgens de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) is melatonine in een enkelvoudige dosering van 0,3 mg of hoger een geneesmiddel waarvoor een handelsvergunning aangevraagd moet worden. De Nederlandse vereniging van fabrikanten van zelfzorgproducten Neprofarm en de branchevereniging voor producenten van Natuur- en gezondheidsproducten Nederland (NPN) hebben via een kort geding geprobeerd dit te voorkomen. De voorzieningenrechter van de rechtbank Gelderland, bij vonnis van 24 februari 2015 (C/05/278332/KG ZA 15-71) gaf de IGZ echter gelijk. NPN stelde hiertegen hoger beroep in, en startte tevens een bodemprocedure. Het gerechtshof Arnhem/Leeuwarden bepaalde in hoger beroep dat de IGZ met handhaving moet wachten tot een beslissing is genomen door de rechtbank in de bodemprocedure. Het hof heeft geen oordeel gegeven over de vraag of melatonine als geneesmiddel beschouwd dient te worden. Wanneer de uitspraak in de bodemprocedure te verwachten valt, is niet bekend.

Casus 2: de juiste dosis

Een 10-jarig meisje werd verwezen naar het landelijke expertisecentrum voor slaapstoornissen bij mensen met een verstandelijke beperking. Ze had een verstandelijke beperking, waarvan de oorzaak onbekend was. Er waren aanwijzingen voor een autismespectrumstoornis. Het meisje gebruikte 5 mg melatonine oraal om 20.00 uur en als ze om 23.00 uur nog niet sliep opnieuw 5 mg melatonine. 's Nachts werd ze vaak wakker. Overdag leek ze niet volledig wakker te zijn. Op de leeftijd van 7 jaar kreeg zij 5 mg melatonine om 19.00 uur voorgeschreven. De eerste vier weken had dat een goed effect op het inslapen. Daarna viel ze steeds later in slaap. Bovendien namen de doorslaapstoornissen toe. Na 5 mg melatonine om 20.00 uur was de volgende dag om 12.00 uur en om 16.00 uur de speeksel-melatonineconcentratie (DLMO) > 50 pg/ml. Dit betekent dat de 's avonds ingenomen dosis melatonine de volgende ochtend nog niet volledig was gemetaboliseerd (zie ook kader over waak- slaapritme op blz. 31). Met 0,2 mg melatonine om 20.00 uur viel ze vroeger in slaap, sliep ze beter door en was ze overdag alerter. De dag na inname van de 0,2 mg melatonine was de speeksel-melatonineconcentratie om 12.00 uur nog steeds > 50 pg/ml en om 16.00 uur 4,5 pg/ml. Dit wijst erop dat ze melatonine zeer traag afbreekt en dat een dosis van 0,2 mg melatonine ook nog te hoog was. Vervolgens adviseerden we 1 dd 20 mg omeprazol toe te voegen, omdat dat de metabolisatie van melatonine bevordert.⁴

Uit deze casus blijkt dat een te hoge dosis de positieve effecten van melatonine kan verminderen en doorslaapstoornissen kan doen toenemen. Melatonine wordt in belangrijke mate gemetaboliseerd via het CYP1A2-enzym. Bij 5 tot 10 procent van de bevolking gebeurt dat traag. Om te hoge spiegels overdag te voorkomen dient bij hen melatonine in een veel lagere dosis dan gebruikelijk te worden ingenomen.^{5,6} Het risico op trage metabolisatie van melatonine is groter bij kinderen met een autistische stoornis.⁷

Uit de twee casussen blijkt overduidelijk dat melatonine alleen met verstand van zaken voorgeschreven mag worden. Het betreft ons inziens een geneesmiddel, dat

- ingenomen moet worden op een tijdstip dat bepaald wordt door individuele karakteristieken van de patiënt en
- waarbij een te hoge dosis een averechts effect kan hebben.

Behandeling met melatonine is dan ook een voorbeeld van personalized medicine. ■

contact

smitsm@zgv.nl
cc: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld

web

Eerdere MC-artikelen over dit onderwerp en de voetnoten vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl/artikelen.