

Inhoudsopgave

VOORWOORD	5
SAMENVATTING	7
1. INLEIDING	9
1.1. Doel van het onderzoek.....	9
1.2. Onderzoeksopzet.....	10
1.3. De literatuurstudie	10
1.4. Het inventariseren van ervaringen met melatonine	10
1.5. Resultaten.....	12
2. MELATONINE IN HET LICHAAM.....	13
2.1. Biosynthese en afgifte	13
2.2. Metabolisme en eliminatie	16
2.3. Receptoren	17
2.4. Fysiologische functie van melatonine	17
3. VAN VOEDINGSSUPPLEMENT TOT GENEESMIDDEL	19
3.1. Geschiedenis.....	19
3.2. Toedieningsvormen.....	19
3.3. Stabiliteit en houdbaarheid.....	20
3.4. Absorptie, biologische beschikbaarheid en eliminatie	20
4. ZIEKTEBEELDEN	23
4.1. Slaapstoornissen.....	23
4.2. Het chronische vermoeidheidssyndroom	25
4.4. Fibromyalgie.....	29
4.5. Jetlag en ploegendiensten.....	30
4.6. Cachexie en kanker	30

5. RESULTATEN VAN DE ENQUÊTE	31
5.1. Persoonskenmerken en gezondheidssituatie	31
5.2. Melatonine: aanschaf, indicatie, gebruik	32
5.3. Positieve en negatieve reacties op melatonine	34
5.4. Allergie en melatoninegebruik	37
5.5. Overige analyses	37
6. DE POSITIEVE EFFECTEN VAN MELATONINE	39
6.1. Melatonine bij CVS patiënten	39
6.2. Melatonine bij DSPS patiënten	40
6.3. Melatonine bij FM patiënten	42
6.4. Melatonine bij jetlag en ploegendiensten	43
6.5. Melatonine bij cachexie en kanker	44
6.6. Melatonine bij hoofdpijn	44
7. DE NEGATIEVE EFFECTEN VAN MELATONINE: BIJWERKINGEN	45
7.1. Nachtmerries, hevig dromen	45
7.2. Hypnotische klachten	45
7.3. Vaak wakker worden	46
7.4. Uitgeput of moe wakker worden	47
7.5. Koorts, griepverschijnselen	47
7.6. Moeilijk wakker worden	47
7.7. Maagdarmlaatsen	47
7.8. Duizeligheid	48
7.9. Spierslapte, spierpijn	48
7.10. Hoofdpijn	48
7.11. Dorstgevoel, droge mond	48
7.12. Motorische onrust	48
7.13. Verstoorte menstruatiecyclus	49
7.14. Verstoord hartritme	49
7.15. Overige bijwerkingen uit de enquête	49
7.16. Overgevoeligheid	49
7.17. Blijvende effecten	50
7.18. Andere bijwerkingen uit de literatuur	50
8. CO-MEDICATIE	53
8.1. Antidepressiva	53
8.2. Benzodiazepinen	53
8.3. Bètablokkers	53
8.5. Antipsychotica	54
8.6. Overige geneesmiddelen	54

9. EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID VAN MELATONINE	55
9.1. Tijdstip van inname	55
9.2. Dosering	55
9.3. Verslaving en gewenning	56
9.4. Grote individuele verschillen	56
9.5. Toedieningsvorm	56
9.6. Vervuilingen	57
10. CONTRA-INDICATIES	59
10.1. Auto-immuunziekten	59
10.2. Melatonine tijdens en na de zwangerschap	59
10.3. Lever- en nierziekten	59
11. DISCUSSIE EN CONCLUSIE	61
11.1. Positieve effecten van melatonine	61
11.2. Negatieve effecten (bijwerkingen) van melatonine	62
11.3. Andere oorzaken voor de negatieve effecten?	62
11.4. Relatie ziektebeelden en reactie op melatonine?	63
11.5. Aanbevelingen voor het gebruik van melatonine	64
11.6. Conclusie	64
LITERATUUR.....	67
BIJLAGEN	71
Bijlage 1: Interview Ria van Rooij.....	71
Bijlage 2: Vragenlijst Melatonine.....	73
Bijlage 3: Ruwe data	91

Voorwoord

Melatonine is een lichaamseigen stof die onder andere het slaap-waakritme reguleert. Daarom wordt melatonine vaak voorgeschreven aan mensen met slaapproblemen. Melatonine kan het slaap-waakritme normaliseren en zou tevens effect hebben op de slaapkwaliteit. Er doen veel positieve verhalen de ronde over melatonine. Deze verhalen zijn echter slechts één kant van de medaille. Biologe Paulien Floor lijdt aan het chronische vermoeidheidssyndroom (CVS) en aan het delayed sleep phase syndroom (DSPS), een syndroom waarbij het slaap-waakritme is verschoven. In de zomer van 1999 gebruikte ze hiervoor zes weken lang dagelijks 5 mg melatonine. Haar ervaringen met melatonine waren slecht. Paulien Floor heeft zich sindsdien verdiept in de achtergronden van melatonine. Door een oproep in het blad MEdium van de ME-stichting ontdekte zij dat zij niet de enige was met een slechte ervaring. Daarom heeft zij de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen gevraagd onderzoek te doen naar de (bij)werkingen van melatonine. De uitkomsten van dit onderzoek zijn beschreven in dit rapport.

Meerdere personen hebben hun deskundigheid ingezet bij de totstandkoming van dit rapport. Onze speciale dank gaat daarom uit naar ir. Paulien Floor (opdrachtgeefster en deskundig criticus), dr. Jelte Bouma (Wetenschapswinkel Geneeskunde en Volksgezondheid, RUG), drs. Margje Monster (Lareb, Landelijk registratiebureau bijwerkingen), Ria van Rooij (ME-verpleegkundige) en dr. Marcel Smits (arts).

Nico-Jan van den Heuvel, student farmacie
Drs. Janet Hoven

November 2002

Samenvatting

Melatonine is een lichaameigen stof en speelt bij de mens een belangrijke rol bij de regulering van verschillende biologische ritmen, zoals het slaap-waakritme. Een verstoorde melatonine balans zou de oorzaak kunnen zijn van verschillende slaapstoornissen of vermoeidheidsklachten. Melatonine preparaten worden daarom regelmatig voorgeschreven aan patiënten met een verstoord slaap-waakritme. Een drietal syndromen waarbij vaak slaapstoornissen en/of een verstoord slaap-waakritme optreden is het chronische vermoeidheidssyndroom (CVS), ook wel ME genoemd, het delayed sleep phase syndrome (DSPS) en fibromyalgie (FM). Vele studies hebben over de positieve effecten van melatonine toediening gerapporteerd. Melatonine is echter een niet geregistreerd geneesmiddel en is als zodanig niet gecontroleerd op effectiviteit en veiligheid. Negatieve effecten en bijwerkingen worden in de literatuur nauwelijks beschreven. In dit onderzoek is daarom geprobeerd om door middel van een literatuurstudie en een enquête onder melatoninegebruikers de ervaringen met melatonine in kaart te brengen en mogelijk te verklaren.

In de literatuur is gezocht naar wetenschappelijke artikelen over melatonine en het gebruik ervan bij verschillende aandoeningen. Het inventariseren van de verschillende ervaringen met melatonine is gedaan door middel van een vragenlijst. In totaal hebben 45 personen hieraan meegewerkt, 12 mannen en 33 vrouwen, met name CVS, DSPS en/of FM patiënten.

Uitkomsten enquête

Uit de resultaten van de enquête blijkt dat melatonine vooral gebruikt wordt bij slaapproblemen en dat de positieve effecten met name betrekking hebben op het eerder in kunnen slapen. Bijwerkingen kwamen voor bij 31 van de 45 (68,9%) ondervraagden. Daarvan gaven 9 van de 31 (29%) aan dat door gebruik van melatonine de algehele gezondheid duidelijk verslechterd was. Van de ondervraagden met DSPS of DSPS gecombineerd met CVS en/of FM had 68,8% baat bij de behandeling met melatonine. Ondervraagden met alleen DSPS reageerden allemaal (100%) positief op melatonine. Van de 45 ondervraagden zijn 20 (44%) gestopt met het gebruik van melatonine. Opvallend was dat personen die aangaven allergisch te zijn iets slechter leken te reageren op melatonine dan personen die niet allergisch zijn: van de niet-allergische personen reageert ongeveer 83% positief en 5% negatief op melatonine, bij de allergische personen reageert ongeveer 52% positief en 30% negatief op melatonine.

Uitkomsten literatuurstudie

Aan de hand van de literatuur is geprobeerd om voor de meeste bijwerkingen een verklaring te geven. Specifiek onderzoek echter naar de bijwerkingen van melatonine wordt in de literatuur niet beschreven. Ook over de lange termijn effecten van een chronische toediening is niets bekend. Uit de literatuurstudie bleek verder dat er weinig onderzoek is gedaan naar de effecten van melatonine bij CVS patiënten. Wel is beschreven dat melatonine met name bij DSPS patiënten het tijdstip van inslapen kan vervroegen. Bij jetlag en ploegendiensten lijkt melatonine het slaap-waakritme sneller te kunnen aanpassen aan de gewenste tijden. De effecten bij FM patiënten zijn nog onvoldoende onderzocht, maar lijken ook hier vooral betrekking te hebben op de slaap.

Conclusie

Over de effectiviteit en veiligheid bij verschillende doseringen, bij verschillende tijdstippen van inname, bij het gebruik van co-medicatie of bij de aanwezigheid van een andere ziekte of aandoening zijn geen gegevens beschikbaar. Ook de resultaten uit de enquête zijn te divers en te complex (door combinaties van ziektebeelden bijvoorbeeld) om daarover harde conclusies te kunnen trekken. Het lijkt erop dat de 'juiste' dosering en het 'juiste' tijdstip van inname per persoon sterk kan verschillen. Waarschijnlijk spelen (onder andere) grote individuele variaties in biologische beschikbaarheid (bijvoorbeeld absorptie in de darmen, afbraak door lever) en in de eliminatie door de nieren hierbij een rol. Toekomstig onderzoek zal dit verder moeten uitwijzen.

1. Inleiding

In 1953 zocht de geleerde Aaron Lerner naar een stof die de huid van de mens lichter maakte (naar aanleiding van de huidziekte vitiligo). In de wetenschappelijke literatuur stuitte hij op een artikel over een bleker wordende huid van kikkers, na gedompeld te zijn geweest in een vat met pijnappelklierextracten van koeien. Na veel wetenschappelijk onderzoek kwam hij erachter dat een bepaalde stof in het extract zorgde voor deze kleurverandering. De stof werd gedoopt N-acetyl-5-methoxytryptamine en kreeg als meer gangbare naam melatonine (mela- van het huidpigment producerende melanine en -tonine omdat de stof een afgeleide is van serotonine). Na verder onderzoek bleek dat de functie van melatonine niet alleen het verkleuren van de huid was.^{1, 2, 3}

Bij de mens speelt melatonine een belangrijke rol in de regulering van het slaap-waakritme. Om die reden wordt melatonine steeds vaker voorgeschreven aan patiënten met een verstoord slaap-waakritme. Toediening van melatonine zou het slaap-waakritme kunnen normaliseren en tevens effect hebben op de slaapkwaliteit. Een drietal syndromen waarbij vaak slaapstoornissen en/of een verstoord slaap-waakritme optreedt is het chronische vermoeidheidssyndroom, ook wel CVS of ME genoemd, het delayed sleep phase syndrome (DSPS) en Fibromyalgie (FM). Dit zijn syndromen met een tot nu toe onbekende oorzaak. Melatonine wordt ook toegepast bij jetlag en ploegendiensten. Andere effecten die worden toegeschreven aan het middel zijn: het wegvangen van vrije radicalen, het ondersteunen van het immuunsysteem, het verlagen van spanningen, het tegengaan van veroudering en het verbeteren van het seksleven. Er is geen bewijs gevonden dat melatonine een rol speelt bij het verkleuren van de huid bij mensen.³

1.1. Doel van het onderzoek

Vele studies hebben over de positieve effecten van melatonine toediening gerapporteerd. Melatonine is echter een niet geregistreerd geneesmiddel en is als zodanig niet gecontroleerd op effectiviteit en veiligheid. Negatieve effecten en bijwerkingen zijn in de literatuur nauwelijks beschreven. Toch worden naast de positieve ervaringen ook negatieve ervaringen gemeld door gebruikers. Biologe Paulien Floor, die zelf CVS en DSPS heeft, gebruikte in de zomer van 1999 zes weken lang dagelijks 5 mg melatonine. In die periode is ze alleen maar achteruitgegaan. Nu is ze nog steeds niet terug op haar oude niveau. Paulien Floor heeft zich sindsdien verdiept in de achtergronden van melatonine. Door een oproep in het blad Medium van de ME-stichting ontdekte zij dat zij niet de enige is met een slechte ervaring. Vandaar dat zij de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen heeft benaderd om onderzoek te doen naar de (bij)werkingen van melatonine door aan de hand van een vragenlijst de situatie van verschillende gebruikers en hun reactie op melatonine in kaart te brengen.

De onderzoeksvraag is als volgt geformuleerd:

Wat zijn de (bij)werkingen van melatonine bij een groep gebruikers?

- Wat zijn de positieve effecten van melatonine?
- Wat zijn de negatieve effecten (bijwerkingen) van melatonine?

Verder zal ook geprobeerd worden om overeenkomsten te ontdekken tussen de verschillende gebruikers en hun reactie op melatonine en zal geprobeerd worden om de negatieve effecten te verklaren:

- Zijn er overeenkomsten (patronen) te ontdekken tussen de verschillende gebruikers (eventuele ziektebeelden) en hun reactie op melatonine?
- Zijn de negatieve effecten te verklaren?
- Zijn er andere oorzaken te vinden voor de negatieve effecten?

1.2. Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit twee delen:

- Een literatuurstudie
- Het inventariseren van ervaringen met melatonine door middel van een enquête

1.3. De literatuurstudie

Door middel van een literatuurstudie is geprobeerd om een beeld te krijgen van wat er bekend is over de verschillende effecten van melatonine in het lichaam en bij verschillende ziektebeelden. Hierbij is met name gekeken naar de effecten van melatonine bij CVS patiënten en bij patiënten met slaapstoornissen. Ook is gekeken naar bijwerkingen en mogelijke verklaringen voor de bijwerkingen die in de vragenlijst naar voren kwamen.

In Medline en Embase (twee bibliotheekbestanden) is gezocht naar wetenschappelijke artikelen vanaf het jaar 1989. De zoektermen die het meest gebruikt werden, zijn: melatonin, chronic fatigue syndrome, CFS, delayed sleep phase syndrome, DSPS, fibromyalgia, side effects, adverse effects, sleep disorders, jetlag, shift work, cachexia en interactions.

Ook Nederlandse literatuur is geraadpleegd: o.a. het Pharmaceutisch Weekblad en het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

1.4. Het inventariseren van ervaringen met melatonine

Door middel van een vragenlijst is geprobeerd om de situatie van verschillende gebruikers en hun ervaring met melatonine in kaart te brengen. Deze vragenlijst kon schriftelijk of telefonisch afgenomen worden.

Voordelen van een telefonische enquête:

- de informatie wordt snel verkregen
- het is mogelijk om extra uitleg bij de vragen te geven
- bij onduidelijke antwoorden kan opheldering gevraagd worden
- de respons is meestal vrij hoog

Voordeel van een schriftelijke enquête:

- de vragenlijst kan op een zo gunstig mogelijk tijdstip en in eigen tempo ingevuld worden

Nadelen van een vragenlijst:

- omdat het mogelijk is dat sommige mensen zich hun ervaring met melatonine niet goed meer kunnen herinneren, kan er 'recall-bias' ontstaan: een negatieve ervaring kan meer gedetailleerd onthouden zijn dan een positieve ervaring
- de respons van een schriftelijke vragenlijst is vaak laag

De onderzoekspopulatie

Middels een oproep via internet (op de website van de Wetenschapswinkel en op ME-platform) en in het blad MEdium zijn de ondervraagden gerekruteerd. Zij hebben dus zelf het initiatief genomen om mee te werken aan het onderzoek, waardoor de onderzoekspopulatie naar alle waarschijnlijkheid niet representatief is voor de groep melatoninegebruikers. Gebruikers met minder opvallende ervaringen (positief of negatief) zullen minder snel geneigd zijn op eigen initiatief mee te doen aan het onderzoek.

Op de oproepen hebben 57 gebruikers en ex-gebruikers van melatonine gereageerd. Ongeveer de helft van deze personen heeft zich zelf aangemeld voor het onderzoek bij de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen. De overige personen zijn via Paulien Floor benaderd om mee te werken aan het onderzoek. Uiteindelijk hebben 45 personen een vragenlijst ingevuld. Hoewel de nadruk lag op CVS patiënten konden ook niet CVS patiënten deelnemen aan het onderzoek. In totaal hebben 28 CVS patiënten deelgenomen aan het onderzoek.

Methode

In totaal is bij 25 personen telefonisch een vragenlijst afgenomen. Naar 30 personen is een vragenlijst gestuurd (inclusief introductiebrief en retourenvelop). Uiteindelijk hebben 20 personen een ingevulde vragenlijst geretourneerd. De gegevens van de vragenlijst zijn gecodeerd ingevoerd in een databestand van het computerprogramma SPSS versie 10.0. De vragenlijst is opgenomen in bijlage 2.

Opzet vragenlijst

De vragenlijst is verdeeld in een aantal gedeelten en bestaat uit open en gesloten vragen.

- Het eerste gedeelte van de vragenlijst heeft betrekking op de huidige gezondheid van de invuller. Deze vragen worden gesteld om de (gezondheids)situatie van de gebruikers in kaart te brengen. Ook worden enkele vragen gesteld over factoren die van invloed zouden kunnen zijn op de effectiviteit of eventuele negatieve effecten van melatonine (andere chronische ziektes of aandoeningen, allergieën, alcoholgebruik, etc).
- Het tweede gedeelte van de vragenlijst heeft betrekking op de 'aanschaf' van melatonine: hoe is men in aanraking gekomen met melatonine, wat is de reden van het gebruik en waar heeft men de melatonine gekocht/afgehaald (apotheek, internet).
- Het derde gedeelte van de vragenlijst heeft betrekking op het gebruik van melatonine: duur van gebruik, dosering, toedieningsvorm, tijdstip van inname, co-medicatie, etc.
- Het vierde deel van de vragenlijst heeft betrekking op de effecten van melatonine: wat zijn de positieve effecten, wat zijn de negatieve effecten en wat zijn de effecten op het slaap-waakritme?
- Het vijfde deel van de vragenlijst heeft betrekking op bijwerkingen: wanneer trad de bijwerking op, hoelang heeft de klacht aangehouden, etc. De meeste bijwerkingen die in de vragenlijst zijn opgenomen zijn eerder in de literatuur beschreven.
- In het laatste deel van de vragenlijst worden enkele algemene vragen gesteld (geslacht, leeftijd, etc).

De concept vragenlijst is voorgelegd aan Margje Monster van het Lareb (Landelijke registratiebureau bijwerkingen), aan Jelte Bouma van de Wetenschapswinkel Geneeskunde en Volksgezondheid van de Rijksuniversiteit Groningen en aan Paulien Floor zelf. Dit leidde tot inhoudelijk commentaar, commentaar op de volgorde van de vragen, tekstueel commentaar en enkele suggesties voor nieuwe vragen. Aan de hand van dit commentaar is de uiteindelijke vragenlijst samengesteld.

1.5. Resultaten

De resultaten van de literatuurstudie en de enquête zullen in de volgende hoofdstukken besproken worden.

- Hoofdstuk 2 beschrijft de regulering en de functie van eigen melatonine in het lichaam.
- Hoofdstuk 3 gaat in op de status en het gebruik van het middel melatonine.
- Hoofdstuk 4 geeft een overzicht van een aantal aandoeningen of ziekten waarbij melatonine gebruikt zou kunnen worden.
- In hoofdstuk 5 komen de resultaten van de enquête aan de orde.
- Hoofdstuk 6 gaat in op de positieve effecten van melatonine, hoofdstuk 7 bespreekt de negatieve effecten en bijwerkingen. Hierbij wordt geprobeerd deze te verklaren aan de hand van de gevonden literatuur.
- Hoofdstuk 8 gaat over de invloed van andere medicijnen op melatonine.
- Hoofdstuk 9 beschrijft factoren die invloed hebben op de effectiviteit en veiligheid.
- Hoofdstuk 10 bespreekt diverse contra-indicaties.
- In hoofdstuk 11 tenslotte volgen een algemene discussie en conclusie.

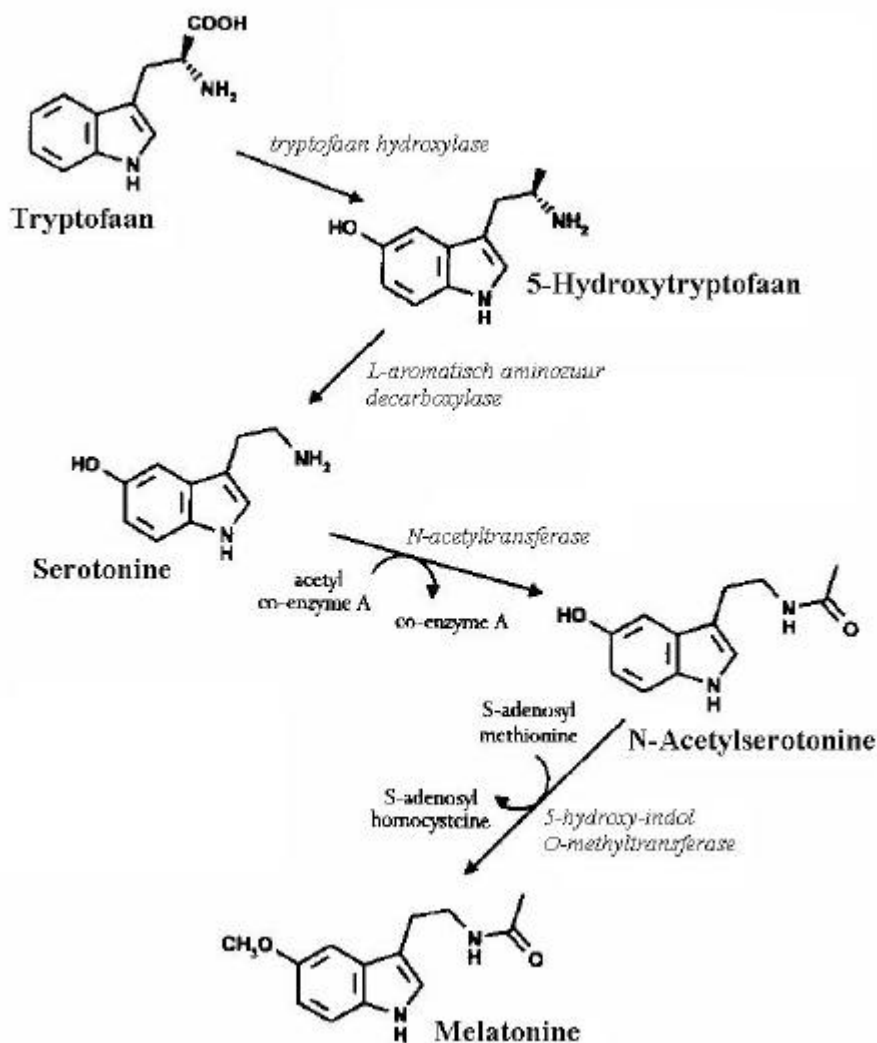
2. Melatonine in het lichaam

2.1. Biosynthese en afgifte

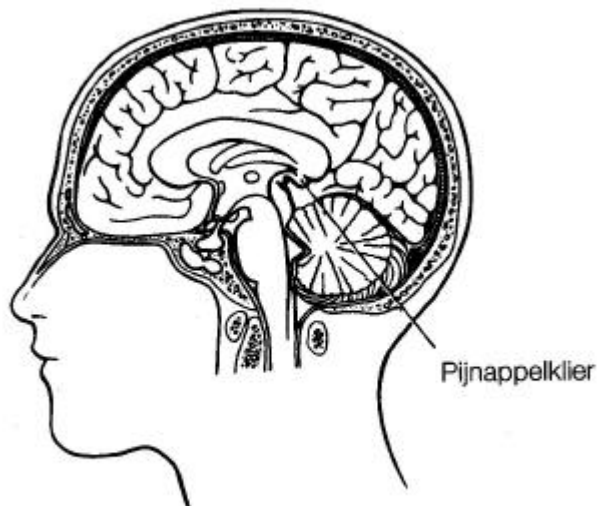
In de hersenen bevindt zich de pijnappelklier waar het neurohormoon melatonine wordt gesynthetiseerd uit tryptofaan (zie figuur 1 en 2).^{2, 4, 5, 6} Tryptofaan wordt uit het bloed actief in o.a. de hersenen opgenomen, waarna het wordt gehydroxyleerd en gedecarboxyleerd tot serotonine. Serotonine wordt omgezet in melatonine door acetylering en methylering.^{2, 3, 5, 6, 7}

Tryptofaan wordt niet in het lichaam gemaakt. Een tryptofaanhoudend dieet is daarom noodzakelijk voor een goede melatonine synthese.⁶ Tryptofaan komt onder andere voor in melk, vis, fruit en groenten.⁸

De enzymen tryptofaanhydroxylase en N-acetyltransferase spelen een belangrijke regulerende rol in de synthese van melatonine.^{2, 6, 8} De activiteit van beide enzymen neemt in de avond sterk toe (20 tot 100 keer).^{2, 6}



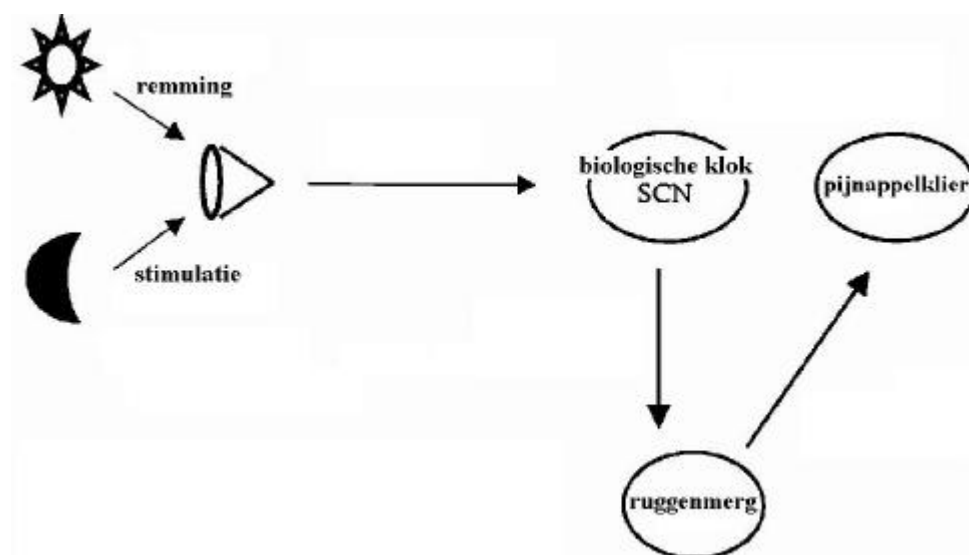
Figuur 1: synthese van melatonine in het lichaam ²



Figuur 2: ligging van de pijnappelklier in de hersenen

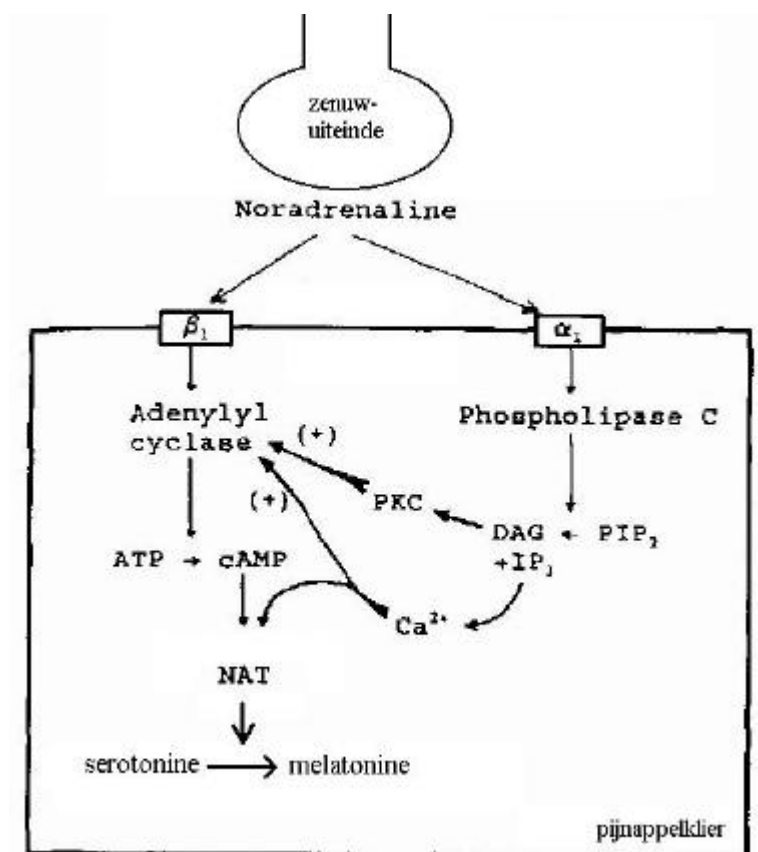
De afgifte van melatonine heeft een zogenaamd circadiaans ritme, een periodisch ritme van ongeveer 24 uur (circa = ongeveer, dies = dag).⁹ Dit ritme wordt gestuurd door de inwendige klok (biologische klok), die gelegen is in de suprachiasmatische nucleus (SCN). De SCN is een onderdeel van de hypothalamus, het regelcentrum van de hersenen.^{2, 5, 9} Ook andere parameters zoals de lichaamstemperatuur, de hartslag en de productie van verscheidene hormonen zoals het groeihormoon en het antidiuretisch hormoon (vasopressine), hebben een circadiaans ritme.^{9, 10}

De biologische klok staat in verbinding met het netvlies van het oog (retina). Via het netvlies wordt de biologische klok op het dag nacht ritme van de buitenwereld ingesteld (zie figuur 3).



Figuur 3: invloed van dag en nacht (licht en donker) op de melatonine afgifte ⁵

Bij het vallen van de duisternis geeft de SCN een zenuwprikkel. Deze prikkel maakt een soort 'lus' via het ruggenmerg en komt vervolgens aan bij de pijnappelklier.^{2, 9} Wanneer de zenuwprikkel is aangekomen bij de pijnappelklier wordt vanuit het zenuwuiteinde noradrenaline afgegeven. Noradrenaline grijpt vervolgens aan op de β_1 - en α_1 -receptoren van de pijnappelklier (zie figuur 4).⁶ Stimulatie van de β_1 -receptoren zorgt voor activatie van adenylylcyclase en verhoging van ATP en cyclisch AMP (cAMP). Stimulatie van de α_1 -receptoren zorgt voor activatie van fosfolipase C, activatie van adenylylcyclase en verhoging van cAMP. Samen met een toename van de intracellulaire calciumconcentratie zorgt dit alles voor een toename van de N-acetyltransferase (NAT) synthese (zie figuur 4).⁶ Melatonine kan hierdoor gesynthetiseerd worden uit serotonine en afgegeven aan de bloedbaan.^{2, 5, 9}

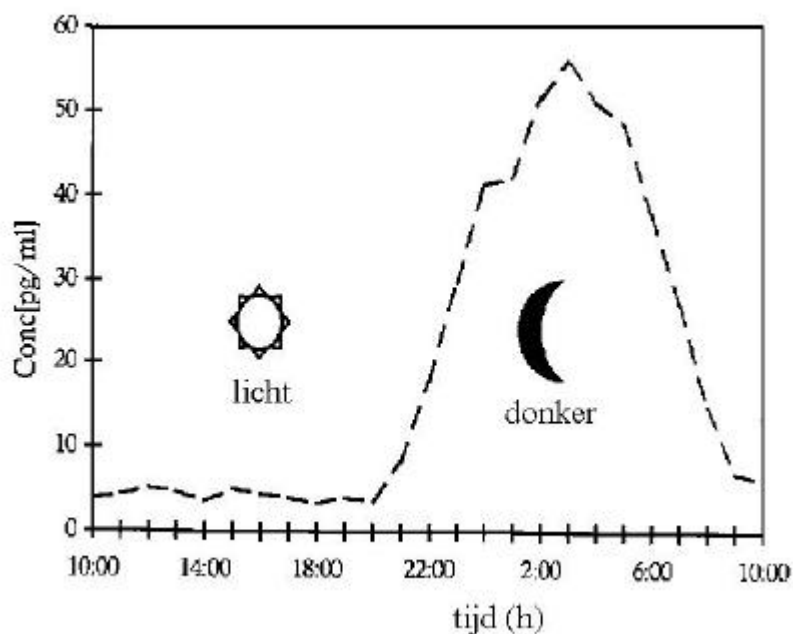


Figuur 4: activatie van de pijnappelklier ²

ATP : adenosine-trifosfaat;
 CAMP : cyclisch adenosine-monofosfaat;
 PKC : proteïne kinase C;
 DAG : diacyl glycerol;
 IP₃ : inositol;
 PIP₂ : fosfatidylinositol-bifosfaat;
 NAT : N-acetyltransferase

's Nachts wordt tussen 01.00 en 05.00 uur de maximumconcentratie (ongeveer 60 pg/ml) bereikt. Wanneer het weer licht wordt, treedt remming op van deze afgifte. Normaal gesproken produceren mensen overdag nauwelijks melatonine.^{2, 3, 5, 9} De afgifte van melatonine wordt dus voor een groot deel bepaald door licht en donker (dag en nacht).

In figuur 5 is de plasma melatonine concentratie van een gezond persoon weergegeven. De plasma melatonine concentratie kan sterk verschillen per persoon en per leeftijd. Pasgeboren kinderen produceren erg weinig melatonine. De productie neemt snel toe in de eerste levensjaren en is maximaal bij een leeftijd van drie tot vijf jaar. Daarna neemt de productie geleidelijk af. Oudere mensen produceren dus minder melatonine dan jonge volwassenen.^{5, 11, 12}



Figuur 5: plasma melatonine concentratie bij een gezond persoon ⁵

2.2. Metabolisme en eliminatie

Melatonine wordt voornamelijk gemetaboliseerd (afgebroken) door de lever. Eerst ondergaat melatonine hydroxylatie, gevolgd door een sulfaat- of glucuronide conjugatie. Beide producten worden uitgescheiden via de urine. De belangrijkste metaboliet is sulfatoxymelatonine.^{4, 6, 12} Aangezien deze metaboliet een evenredig verband laat zien met de plasma melatonine concentratie, wordt deze stof vaak gebruikt bij het analyseren en bepalen van de eigen melatonine productie.⁶ Melatonine gehalten kunnen ook eenvoudig met behulp van speeksel monsters bepaald worden.¹³

Melatonine wordt bij de meeste personen binnen 12 uur uitgescheiden (via de nieren). Hierin blijken echter wel grote individuele verschillen te bestaan.¹⁴

2.3. Receptoren

Melatonine kan op verschillende plaatsen in het lichaam aangrijpen en een functie hebben. Deze 'aangrijpingspunten' worden receptoren genoemd. Bij de mens is de aanwezigheid van twee soorten melatonine receptoren aangetoond: de melatonine-1a- en de melatonine-1b-receptor (Mel_{1a} en Mel_{1b}). De Mel_{1a} -receptor komt voornamelijk voor in de hersenen (in de suprachiasmatische nucleus). De Mel_{1b} -receptor komt voornamelijk voor in het netvlies van het oog.^{3, 6} Verder zijn er ook melatonine receptoren gevonden in de geslachtsorganen, de baarmoeder, het maagdarmkanaal, de lever, de nieren en de bloedvaten.¹¹

2.4. Fysiologische functie van melatonine

De belangrijkste functie van melatonine in het lichaam is het reguleren of het 'resetten' (gelijkstellen) van verschillende circadiaanse ritmes (biologische ritmes), zoals het slaap-waakritme en de lichaamstemperatuur.^{3, 5, 6, 15} Melatonine vertelt het lichaam als het ware wanneer het dag en wanneer het nacht is.¹⁶ Een verstoorde melatonine balans zou daarom de oorzaak kunnen zijn van verschillende slaapstoornissen of vermoeidheidsklachten.

Uit verschillende studies is gebleken dat de toename van de productie van melatonine in de vroege avond overeenkomt met het slaperige gevoel dat mensen 's avonds krijgen. Melatonine opent de zogenaamde slaapproort.⁵ In de loop van de nacht daalt de melatonineproductie. Het ontwaken 's morgens vroeg is echter niet het gevolg van een dalende hoeveelheid melatonine. Er is sprake van een gekoppeld systeem van twee zogenaamde "oscillatoren"¹, de avond "oscillator" (melatonineproductie) en de ochtend "oscillator", die een functie heeft bij het ontwaken. Hoe dit precies werkt is nog onbekend.⁷²

Daarnaast lijkt melatonine invloed te hebben op het immuunsysteem, waarschijnlijk ook als gevolg van een goede nachtrust. Melatonine zou het immuunsysteem kunnen versterken/stimuleren.¹¹

¹ Oscilleren betekent schommelen, slingeren

3. Van voedingssupplement tot geneesmiddel

3.1. Geschiedenis

Sinds 1980 is er onderzoek gedaan naar de effecten van melatonine toediening op de slaap. In bepaalde doseringen zou melatonine slaap kunnen induceren en zou het bij patiënten met het 'delayed sleep phase syndrome' een effectieve en eenvoudige behandeling zijn. Ook zou melatonine een uitkomst zijn voor ploegendiensten en jetlag. Verder zou melatonine het verouderingsproces kunnen vertragen, kanker kunnen voorkomen en een gunstige invloed kunnen hebben op het cholesterolgehalte, de bloeddruk en de aanmaak van stresshormonen.¹⁷ Dit soort gegevens hebben wereldwijd geleid tot grote afzetten van melatonine, in hoeveelheden van 2,5-3 mg per doseringseenheid.¹⁷ Verschillende tijdschriften, kranten, e.d. hebben geschreven over de positieve effecten van melatonine. Twee Amerikaanse artsen hebben in 1995 zelfs een boek geschreven met als titel: "The Melatonin Miracle". Melatonine was hard op weg om een soort wondermiddel te worden. In de Verenigde Staten hebben de verkopen van melatonine die van vitamine C al overtroffen.¹⁸

Vanaf 1994 tot april 1996 was melatonine ook in Nederland vrij verkrijgbaar, in hoeveelheden van 2,5-3 mg per doseringseenheid.¹⁷ Echter het grootschalige ongecontroleerde gebruik werd de wetgevende instanties te gortig. Met als gevolg dat melatonine is geclassificeerd als geneesmiddel 'door de aard van de stof'. Dit betekent dat melatonine niet meer zonder enige controle op de kwaliteit vrij verkocht mag worden. Vanaf 1 april 1996 mag elk preparaat met melatonine pas in de handel worden gebracht na registratie als geneesmiddel.¹⁸ Een registratie (handelsvergunning) kan echter pas verkregen worden na uitvoerig onderzoek naar de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van melatonine. Omdat melatonine al zo lang geleden is ontdekt, kunnen farmaceutische industrieën geen patent meer krijgen op deze stof en investeren ze ook niet in grootschalig onderzoek. Uitvoerig onderzoek naar bijwerkingen en lange-termijn effecten ontbreken dus. Bovendien is melatonine een relatief goedkoop middel. Hierdoor is het commercieel gezien niet interessant om melatonine te laten registreren. De praktijk is nu dat melatonine, hoewel niet wettelijk geregistreerd als geneesmiddel, in Nederland en sommige andere Europese landen toch uitsluitend verkrijgbaar is op recept en met een 'bewustzijnsverklaring' van een (gespecialiseerde) arts. In de apotheek wordt melatonine dan verwerkt tot capsules en tabletten. En omdat het om een niet geregistreerd geneesmiddel gaat, zit er bij de capsules of tabletten geen bijsluiter.¹⁹

Melatonine komt overal in de natuur voor, zowel bij zoogdieren als in planten. Zeer kleine hoeveelheden melatonine zijn o.a. te vinden in bananen, tomaten, augurken, kiwi's, kool, worteltjes, rode bieten, radijs, aardbeien, appels, rijst, gerst, maïs, haver, ananas, asperges, uien en bonen. De firma Districare is op de markt gekomen met Melatomatine®, een vrij verkrijgbaar voedingssupplement dat een extract uit tomaten bevat waarin ten hoogste 0,1 mg melatonine zit.¹⁷ Ook synthetische melatonine preparaten waarin hooguit 0,1 mg melatonine zit zijn nog wel vrij verkrijgbaar en worden als voedingssupplement verkocht. Daarnaast is melatonine in hogere doseringen nog steeds vrij verkrijgbaar in het buitenland (met name in de Verenigde Staten) en via het Internet.

3.2. Toedieningsvormen

Er zijn veel verschillende melatonine preparaten verkrijgbaar (met name via het Internet): tabletten, capsules, sub linguale preparaten (onder de tong), tabletten met vertraagde afgifte, zuigtabletten en poeders. Bekende merken zijn o.a.: Ultra Snooze® (Kernpharm), Melatonine (Vital Cell Life) en Melatomatine® (Districare).

In Nederland kunnen op voorschrift van een arts in een apotheek capsules van 1 tot 5 mg melatonine eenvoudig bereid worden. De grondstof kan bij een aantal Nederlandse grondstofleveranciers ingekocht worden.^{9, 20}

3.3. Stabiliteit en houdbaarheid

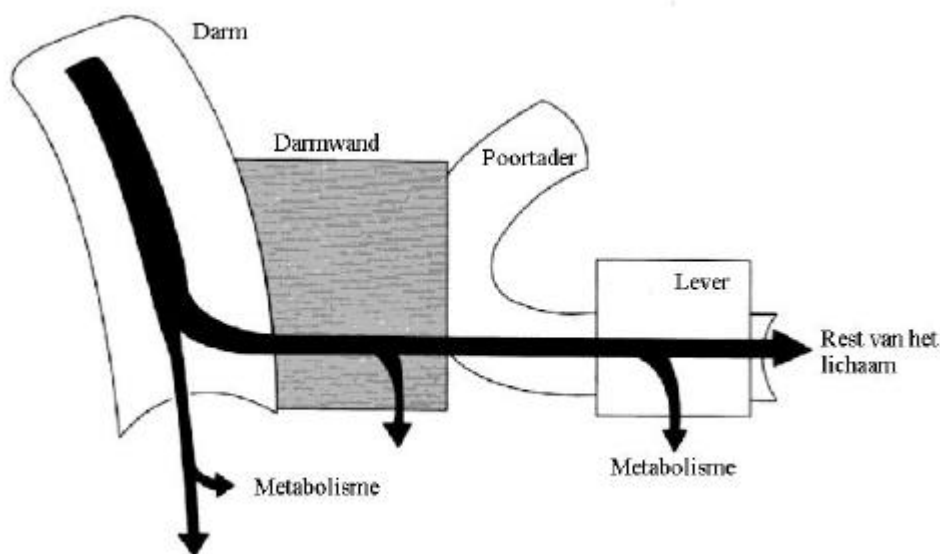
In de literatuur staat weinig vermeld over de stabiliteit van melatonine. Er waren tabletten in de handel als voedingssupplement (UltraSnooze®, Kernpharm). Deze tabletten bevatten 2,5 mg melatonine. De houdbaarheid van deze tabletten was 3 jaar mits bewaard op een droge plek bij 15-25°C. Deze lange houdbaarheid bij kamertemperatuur is in tegenspraak met de eisen van bepaalde grondstofleveranciers (bijvoorbeeld Acros en Sigma), die adviseren om melatonine in de vriezer te bewaren.²⁰

In een aantal korte stabiliteitsonderzoeken bleek melatonine een stabiele stof. Als droge stof blijft de grondstof stabiel gedurende 24 uur bij 80°C. Capsules met 5 mg melatonine kunnen 2 jaar lang bewaard blijven bij 45°C met een verlies van niet meer dan 5% melatonine.^{5, 20}

3.4. Absorptie, biologische beschikbaarheid en eliminatie

Voordat een tablet of capsule met melatonine effect zal hebben, zal het eerst opgenomen moeten worden in de algemene bloedcirculatie. Hiertoe moet melatonine eerst in de dunne darm worden geabsorbeerd en de lever passeren. Na absorptie door de darmwand komt melatonine in de poortader terecht, de ader die het bloed (met voedingsstoffen en/of geneesmiddelen) naar de lever voert. In de lever ondergaat het middel metabolisme (afbraak door enzymen, zodat het gereed is voor uitscheiding). Dit is het zogenaamde first-pass effect. De hoeveelheid die uiteindelijk in de algemene bloedcirculatie zal terechtkomen is daardoor een percentage van de hoeveelheid in de tablet of capsule.

De maat voor dit percentage is de zogenaamde *biologische beschikbaarheid*. Wanneer een geneesmiddel via een injectie (direct in de bloedbaan) wordt ingebracht is sprake van een biologische beschikbaarheid van 100%. Voor andere toedieningsvormen wordt de biologische beschikbaarheid als volgt bepaald: de hoeveelheid die via bijvoorbeeld een tablet of capsule uiteindelijk in de algemene bloedcirculatie terechtkomt wordt gedeeld door dezelfde hoeveelheid wanneer die rechtstreeks in de bloedcirculatie wordt geïnjecteerd. Een biologische beschikbaarheid van 80% wil dan zeggen dat van een 5 mg tablet 80% van de totale hoeveelheid (= 4 mg) ook daadwerkelijk in het bloed terechtkomt. Bij een lage biologische beschikbaarheid zal slechts een klein deel van de dosis in het circulerende bloed terechtkomen. Voor een hoge biologische beschikbaarheid is een goede absorptie noodzakelijk. Een slechte opname door de darmwand of metabolisme in de darm zelf kan een oorzaak zijn voor verlies van geneesmiddel. In figuur 6 is te zien welke route melatonine doorloopt vanaf de absorptie in de darmen tot de opname in het bloed.



Figuur 6: absorptie van een geneesmiddel uit de darmen. Uit: "Clinical pharmacokinetics"
M.Rowland, T.N. Tozer, 3e ed. 1995 (uitgever: Williams & Wilkins)

De biologische beschikbaarheid van melatonine is dus sterk afhankelijk van de opname in de darm en metabolisme in de lever.^{3, 12, 20, 21, 22} Dit zijn factoren die zeer individueel zijn bepaald. In de literatuur zijn verschillende individuele waarden voor de biologische beschikbaarheid van orale preparaten melatonine gevonden, variërend van 3 tot 76%.^{4, 20, 21} Zowel afbraak in de lever als een slechte absorptie in de darm zijn debet aan een lage biologische beschikbaarheid. Na inname wordt de maximale melatonine concentratie in de algemene bloedcirculatie bereikt na 0,5 tot 2,5 uur. Ook de opnamesnelheid varieert dus van persoon tot persoon.⁴

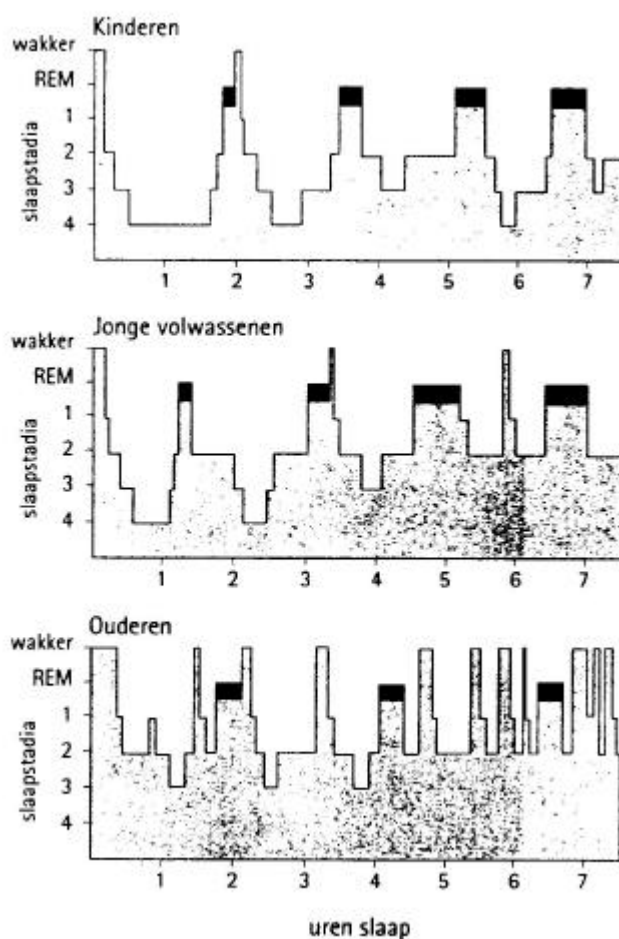
Melatonine wordt bij de meeste personen binnen 12 uur uitgescheiden (via de nieren). De gemiddelde halfwaarde tijd bedraagt 30-45 minuten. Dit betekent dat het lichaam in 30-45 minuten de helft van de hoeveelheid melatonine in het lichaam heeft uitgescheiden. Van de resterende melatonine in het lichaam wordt in 30-45 minuten weer de helft uitgescheiden, enzovoort.⁴ Hierin blijken echter ook grote individuele verschillen te bestaan (factor 25-30).¹⁴

4. Ziektebeelden

In dit hoofdstuk zal een aantal ziektebeelden, waarbij melatonine gebruikt kan worden, behandeld worden. Deze ziektebeelden zijn tevens van toepassing op een aantal personen uit de enquête.

4.1. Slaapstoornissen

Een van de meest tijdrovende en daarmee wellicht een van de belangrijkste processen in het lichaam is het slapen. Tegenwoordig worden vijf slaapstadia onderscheiden (zie figuur 7). Wie net in slaap is gevallen zit in stadium 1. Daarna volgen de stadia 2, 3 en 4. De slaap in stadium 4 is het diepst. Na stadium 4 volgt de REM-slaap. REM is de afkorting van 'rapid eye movements' en heeft betrekking op het meest in het oog springende kenmerk van dit stadium, het optreden van snelle oogbewegingen. Tijdens de REM-slaap wordt er het meest gedroomd. Na de REM-slaap wordt de cyclus opnieuw doorlopen, zij het minder volledig, tot het moment van ontwaken.¹⁰



Figuur 7: slaappatroon bij gezonde kinderen, jonge volwassenen en ouderen. REM-slaap ¹⁰

Gemiddeld zouden mensen ongeveer eenderde van hun leven in bed door moeten brengen, maar het belang van een goede nachtrust wordt steeds vaker onderschat. Ook de huidige maatschappij stelt eisen die voor sommige mensen niet vol te houden zijn. Een goede nachtrust zorgt voor energie, een goede afweer en lichamelijk en emotioneel herstel. In de literatuur is een experiment beschreven waarbij bepaalde slaapstadia werden verwijderd bij proefpersonen. Dit werd gedaan door de proefpersonen wakker te maken, zodra een bepaald stadium was bereikt. De proefpersonen die tijdens hun slaap niet in stadium 4 terecht waren gekomen, klaagden de volgende dag over fysieke uitputting. De non-REM slaap (stadium 1 t/m 4) en met name stadium 4 van de slaap is waarschijnlijk noodzakelijk om van vermoeidheid te herstellen.⁸

Verwijdering van de REM slaap leidde tot emotionele veranderingen, irritatie, spanning en gebrek aan concentratie. In de nacht na het experiment vond een 'reboundeffect' plaats: de REM slaap werd ingehaald. Er lijkt dus een biologische behoefte te zijn aan REM slaap. Onrustige mensen bleken meer REM slaap nodig te hebben.⁸

Slaapstoornissen komen voor bij ongeveer eenderde van alle patiënten die de huisarts bezoeken. Vaak gaan ze gepaard met slecht functioneren overdag. In tabel 1 staat aangegeven om wat voor klachten het gaat.¹⁰

Tabel 1: frequentie van slaapproblemen bij patiënten die de huisarts bezoeken

Moeite met in slaap komen	Moeite met doorslapen	Te vroeg wakker worden	Te veel slapen	Een of meer slaapproblemen
16,1%	19,4%	11,3%	6,2%	34,0%

Deze in Groningen verzamelde gegevens zijn ontleend aan de WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care

Slaapproblemen komen meestal niet alleen. Uit onderzoek blijkt dat ongeveer 50% van de patiënten met slaapproblemen een psychiatrische ziekte heeft. Van de patiënten met slaapproblemen en een psychiatrische ziekte heeft $\pm 30\%$ een depressie, $\pm 20\%$ een angststoornis en $\pm 15\%$ alcoholproblemen. De helft van de patiënten met slaapproblemen heeft een lichamelijke ziekte en ruim de helft van alle patiënten met slaapproblemen én een psychiatrische ziekte heeft ook nog een of meer lichamelijke ziekten. Al met al blijkt dat er slechts bij een kwart van alle patiënten met slaapproblemen geen sprake is van psychiatrische en/of lichamelijke klachten.¹⁰

In dit onderzoek komen zowel een specifiek slaapprobleem als gecombineerde slaapproblemen aan bod. Het delayed sleep phase syndrome is een specifiek slaapprobleem, waarbij het slaap-waakritme is verstoord. Het chronische vermoeidheidssyndroom en fibromyalgie zijn ziektebeelden die vaak gepaard gaan met slaapproblemen.

4.2. Het chronische vermoeidheidssyndroom

Het chronische vermoeidheidssyndroom (CVS), ook wel myalgische encephalomyelitis (ME) genoemd, is een ziekte die gekenmerkt wordt door ernstige vermoeidheid en die het lichamelijk en geestelijk functioneren beïnvloedt. Daarnaast heeft vrijwel iedere CVS patiënt pijnklachten (spierpijn, hoofdpijn, gewrichtspijn) en komen concentratie- en geheugenklachten ook erg vaak voor. Tevens kunnen klachten en verschijnselen optreden die verband houden met stoornissen van het zenuw- en hart/ vaatstelsel, hormonen en het afweersysteem (immuunsysteem).^{23, 24} De oorzaak van het chronische vermoeidheidssyndroom is nog onduidelijk. Het syndroom is in 1992 als ziekte erkend door de World Health Organization (WHO) en opgenomen in de internationale ziekteclassificatie.²³ Een prevalentie-onderzoek uitgevoerd in 1999 in Nederlandse huisartspraktijken leverde een schatting op van 27.000 CVS patiënten in Nederland. Dit is bijna 1 op de 500 mensen.²⁵ Onderzoek naar CVS onder de algemene bevolking is in Nederland niet verricht, maar zou waarschijnlijk tot een nog hogere schatting van de prevalentie leiden aangezien niet alle CVS patiënten bij de huisarts bekend zijn. CVS komt 3 maal zo vaak voor bij vrouwen dan bij mannen. De diagnose wordt gesteld op basis van criteria. De meest gebruikte criteria zijn de criteria uit de consensusdefinitie van het Amerikaanse Center for Disease Control (CDC) uit 1994. De CDC hanteert 2 hoofdcriteria en 8 nevcriteria. Om de diagnose te kunnen stellen moet aan beide hoofdcriteria en tenminste 4 nevcriteria voldaan worden.^{24, 26}

Hoofdcriteria:

- Vermoeidheid die langer dan 6 maanden maar niet het leven lang bestaat, niet het gevolg is van aanhoudende inspanning, niet in belangrijke mate wordt verlicht door rust en resulteert in een belangrijke vermindering van het vroegere niveau van beroepsmatig, sociaal of persoonlijk functioneren;
- Andere oorzaken voor de chronische vermoeidheid moeten zijn uitgesloten.

Nevencriteria:

- Zelfgerapporteerde vermindering van het korte termijn geheugen of concentratieproblemen;
- Koorts;
- Zere keel;
- Gevoelige hals- of okselklieren;
- Spierpijn of gewrichtspijn zonder zwelling of roodheid;
- Hoofdpijnen;
- Slaapklachten;
- Malaiseklachten na inspanning die langer dan 24 uur duren.

Elk van bovenstaande klachten moet tenminste 6 achtereenvolgende maanden aanwezig zijn geweest (continu of in perioden).

4.2.1. Mogelijke oorzaken van CVS

Wereldwijd bestaan er vele theorieën over de oorzaak/oorzaken van CVS. Sinds de jaren tachtig zijn wetenschappers actief bezig met het onderzoeken van de ziekte. Regelmatig vinden er internationale wetenschappelijke congressen plaats. Dit heeft nog niet geleid tot de vaststelling van de oorzaak, maar heeft wel enig licht geworpen op factoren die mogelijk een rol spelen bij het ontstaan en in stand houden van de ziekte. Vooralsnog gaat men er vanuit dat er geen sprake is van één oorzaak, maar van een samenspel van factoren. Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat CVS besmettelijk is. Ook is niet bekend of er een erfelijke aanleg is voor CVS. Wel is bekend dat er binnen bepaalde families meerdere familieleden lijden aan de ziekte. Hier is echter nog geen verklaring voor gevonden.²⁵

Virusinfecties

Een van de belangrijkste hypothesen is (geweest) dat een persisterende virusinfectie de klachten zou veroorzaken.^{25, 26} Er zijn meerdere redenen waarom het chronische vermoeidheidssyndroom in verband wordt gebracht met infectieziekten. Het eerste argument is dat de klachten vaak beginnen nadat men een griepachtige ziekte heeft gehad. Ten tweede bestaan de klachten vaak reeds langere tijd. Ten derde doen enkele symptomen zoals het 's nachts zweten en een licht verhoogde lichaamstemperatuur denken aan een infectie.²⁷ In de literatuur zijn verschillende virussen beschreven die in verband worden gebracht met het chronische vermoeidheidssyndroom, voor deze hypothese zijn echter nog geen harde bewijzen gevonden.^{23, 28}

Immuunsysteem

Een andere veronderstelling is dat het immuunsysteem niet goed reageert op virusinfecties.²⁶ Er is een groot aantal immunologische afwijkingen bij het chronische vermoeidheidssyndroom beschreven, maar deze zijn vaak tegenstrijdig. De meest voorkomende immunologische afwijking is het verminderd celdodend vermogen van 'natural killer' (NK) cellen. Deze cellen zijn nodig voor de afweer van ziekteverwekkers.²⁷

In het bloed van CVS-patiënten zijn verhoogde waarden van twee stoffen gemeten die ervoor kunnen zorgen dat er een afweerreactie in gang wordt gezet. Deze twee stoffen heten 2-5A oligonucleotiden en ribonuclease L. De verhoogde activiteit van ribonuclease kan zorgen voor vermoeidheid, spierpijn, spierzwakte en andere klachten van het CVS.⁷⁵

Een andere hypothese gaat uit van een ongeremde afweerreactie. Het immuunsysteem lijkt in eerste instantie normaal op het binnendringen van een bacterie of virus te reageren. De afweerreactie wordt echter niet gestopt na het vernietigen van deze indringer, het lichaam vecht dus tegen een tegenstander die er niet (meer) is. De patiënt is constant veel energie kwijt aan deze immuunreactie en is als gevolg daarvan moe. Ook is het mogelijk dat de stoffen die onder invloed van de doorgaande immuunreactie gevormd worden, zich tegen het eigen lichaam keren.^{29, 30}

In goed gecontroleerde onderzoeken konden deze hypothesen evenmin bevestigd worden. De immunologische afwijkingen die in sommige onderzoeken worden gevonden, blijken niet specifiek voor CVS patiënten en zijn bij de meerderheid van de CVS patiënten afwezig.²⁵

Ook voor andere somatische hypothesen, zoals allergieën, amalgaam in tandvullingen, voedselintoleranties en afwijkingen in het centrale zenuwstelsel, is nog geen concreet bewijs gevonden.²⁵

Afwijkingen in de spieren

Een groot aantal onderzoekers heeft de mogelijkheid van een defect in de spieren onderzocht als verklaring voor de moeheid bij CVS. Afwijkingen in het functioneren van mitochondriën (de energiefabrieken van de cel), afwijkingen in de spiermembraan, overheersing van het type II fibril (een spiervazel) en een lagere inspanningstolerantie zijn onder meer beschreven.^{27, 28}

Afwijkingen in de hormoonregulatie

Er bestaat een aantal beschrijvingen van afwijkingen in het hormonale regelsysteem (de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as). De hypothalamus en de hypofyse zijn de belangrijkste hersencentra die de hormoonhuishouding regelen. Bij CVS patiënten is een lagere concentratie van het bijnierschorshormoon cortisol aanwezig, wat vermoedelijk verband houdt met een stoornis in de hypothalamus die de productie van cortisol in de bijnieren regelt. De lagere concentraties cortisol kunnen mogelijk een verklaring zijn voor een aantal van de lichamelijke en psychische verschijnselen bij CVS. Zo helpt cortisol om allergische reacties en afweerreacties tegen het eigen

lichaam te onderdrukken en beter bestand te zijn tegen stress (cortisol wordt ook wel aangeduid als het stresshormoon). Een hypothese is dat de verstoring van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as een gevolg kan zijn van een kort durende infectie, die gepaard kan gaan met stress. De verstoring kan lang nadat de infectie verdwenen is blijven bestaan.²⁷

Psychologische factoren

Uit meerdere onderzoeken wordt duidelijk dat psychologische factoren op de een of andere manier van belang zijn bij chronische vermoeidheidsklachten. Veel CVS patiënten klagen over geheugen- en concentratieproblemen. Het merendeel is vergeetachtig en kan moeilijk de aandacht lang op iets gericht houden. In een onderzoekssituatie zijn deze klachten moeilijk te onderzoeken, mede door de diversiteit aan meetmethoden. Verder is het de vraag of psychologische problemen direct worden veroorzaakt door het chronische vermoeidheidssyndroom of dat ze een gevolg zijn van de vermoeidheidsklachten.²⁷

Psychiatrische diagnoses

Een relatief groot aantal onderzoeken gaat over de psychiatrische diagnostiek bij CVS. Het percentage patiënten met CVS waarbij ooit een psychiatrische diagnose is gesteld varieert tussen de 50 en 80%. Vele symptomen van het chronische vermoeidheidssyndroom komen overeen met symptomen behorend bij psychiatrische diagnoses. Met name de hypothese dat het eigenlijk gaat om een depressie komt in de literatuur veel naar voren.^{25, 27, 28} Toch is de overlap tussen depressie en CVS beperkt. Uit onderzoek blijkt dat slechts 10 tot 30% van de CVS patiënten depressief is. Bovendien is de depressie bij CVS patiënten vaak minder ernstig dan bij psychiatrische patiënten. In een dubbelblind gecontroleerd onderzoek bleek ook dat het effect van het antidepressivum fluoxetine geen gunstig effect had op de klachten van CVS patiënten. Dit zou kunnen betekenen dat de depressieve klachten van CVS patiënten van een andere aard zijn dan die van depressieve patiënten. Een depressie biedt daarom onvoldoende verklaring voor CVS.²⁵

Stress

Uit verschillende onderzoeken komt naar voren dat stress of stressvolle gebeurtenissen een rol kunnen spelen bij het ontstaan van de klachten. Bij chronische stress wordt er een groot beroep gedaan op de bijnier. De bijnier raakt door de aanmaak van grote hoeveelheden cortisol en adrenaline uitgeput. Verder zou stress (maar ook een depressie) een negatieve invloed op het immuunsysteem kunnen hebben. Hierdoor wordt de mens gevoeliger voor infecties. Ook is het mogelijk dat de hormonenhuishouding van slag raakt (met name bij burnout).^{28, 31}

Initiërende, instandhoudende en faciliterende factoren

Wanneer een lichamelijke verklaring (bijvoorbeeld een virusinfectie) voor de klachten ontbreekt, betekent dat niet dat er geen lichamelijk beginpunt van de klachten kan zijn. Wellicht is een lichamelijke factor voor een deel van de CVS patiënten de directe aanleiding voor het ontstaan van de klachten geweest. Dit worden initiërende factoren genoemd.²⁵

Volgens sommige onderzoekers zijn er ook factoren die de klachten mede in stand zouden kunnen houden (bijvoorbeeld: geen (h)erkenning door de huisarts, een pessimistische kijk op de aandoening, lichamelijke attributies, gebrek aan sociale steun).²⁵

Tot slot kunnen er ook factoren bestaan die iemand vatbaar maken voor het ontwikkelen van CVS: de faciliterende factoren (bijvoorbeeld: overactieve levensstijl, perfectionistische persoonlijkheid).^{24, 25} Al deze

factoren zouden volgens sommige onderzoekers een rol kunnen spelen bij het ontstaan of het instandhouden van de ziekte.

4.2.2. Behandeling

Voor CVS bestaat nog geen oorzakelijke behandeling. Hier wordt mee bedoeld dat er nog geen specifiek medicijn of specifieke therapie bestaat waarmee de aandoening te genezen is. Veel CVS patiënten zoeken dan ook naar verlichting van de symptomen met behulp van alternatieve geneeswijzen (acupunctuur, het gebruik van kruiden, etc). Ook de medische behandeling is vaak gericht op het voorkomen en verlichten van de meest voorkomende symptomen. Het aanslaan van een medische behandeling of alternatieve geneeswijze is per individu zeer verschillend.^{27, 28}

Een van therapieën die gericht is op symptoombestrijding is een therapie met melatonine. Slaapstoornissen en/of een verstoord slaap-waakritme komen geregeld voor bij CVS patiënten. Omdat melatonine een belangrijke rol speelt bij de regulering van het slaap-waakritme van een mens, wordt melatonine geregeld voorgeschreven aan CVS patiënten. Melatonine zou het slaap-waakritme kunnen normaliseren en tevens effect hebben op de slaapkwaliteit.

4.3. Het delayed sleep phase syndrome

Het delayed sleep phase syndrome (DSPS) is voor het eerst beschreven in 1979 als een slaapstoornis, waarbij het tijdstip van inslapen en ontwaken is vertraagd. De ICSD (International Classification of Sleep Disorders) heeft enkele criteria vastgesteld voor de definitie en diagnose van DSPS en heeft DSPS gedefinieerd als een aandoening waarbij het tijdstip van inslapen en ontwaken is vertraagd in relatie tot de gewenste tijd: het slaap-waakritme is verschoven. Een DSPS patiënt kan bijvoorbeeld pas om 4 uur 's nachts in slaap vallen en wordt pas om 12 uur 's middags wakker. Om deze reden kunnen DSPS patiënten vaak niet voldoen aan de eisen die werk of studie stelt. De patiënten slapen wel goed nadat zij in slaap zijn gevallen. Dit in tegenstelling tot patiënten met in- en doorslaapstoornissen bij wie de slaapopbouw verstoord is en die 's morgens niet uitgerust wakker worden.^{5, 32, 33, 34, 35}

Bij DSPS loopt de biologische klok, die het tijdstip van inslapen en ontwaken bepaalt, als het ware achter. Zolang de patiënt zijn leefwijze kan aanpassen aan zijn biologische klok is er niets aan de hand en kan hij normaal functioneren. Meestal echter verhinderen prikkels van buiten of de maatschappij, de patiënt met DSPS zich aan te passen aan zijn biologische klok. Het gevolg is dat de patiënt te kort slaapt omdat hij te vroeg moet opstaan. Vaak neemt de patiënt zijn toevlucht tot een inslaapmiddel en soms alcohol. Het te kort slapen leidt tot allerlei stoornissen in het functioneren overdag (prikkelbaarheid, slaperigheid, hoofdpijn, etc.)^{34, 35} DSPS wordt soms ook wel 'een chronische jetlag' genoemd.

De diagnose DSPS wordt gesteld wanneer aan vier criteria wordt voldaan. Ten eerste moeten tekenen van verschuiving van de biologische klok gedurende ten minste 12 maanden aanwezig zijn (de melatonine productie komt te laat op gang). Ten tweede zijn er geen medische, psychosociale, omgevings-, of psychiatrische factoren die de symptomen kunnen verklaren. Verder zijn er geen lichamelijke afwijkingen en is er een ongestoorde slaapopbouw.³⁴

4.3.1. Mogelijke oorzaken van DSPS

Geschat wordt dat zo'n 5-10% van de patiënten met inslaapproblemen aan DSPS lijdt.³⁵ Het ontstaan van DSPS kan afhankelijk zijn van vele factoren, zoals leefstijl, karakter, persoonlijkheid en erfelijke eigenschappen. Het komt bij mannen ongeveer tienmaal vaker voor dan bij vrouwen. Er is niet één specifieke oorzaak die het syndroom kan verklaren. Bij ongeveer de helft van het aantal mensen met deze aandoening beginnen de klachten tijdens de jeugd of de puberteit.^{5, 34} Het niet goed functioneren van de biologische klok (de suprachiasmatische nucleus) wordt gezien als een mogelijke oorzaak voor het ontstaan van DSPS, maar de precieze pathofysiologie is nog niet duidelijk. Verder zouden virusinfecties, stress, angst, whiplash, alcohol, een verminderd gezichtsvermogen en hormonale afwijkingen een rol kunnen spelen bij het ontstaan van DSPS.³⁶

4.3.2. Behandeling

Er is een aantal behandelingsmogelijkheden. In de eerste plaats is dat chronotherapie. Dit is een therapie waarbij de bedtijd systematisch iedere nacht drie uur later wordt verschoven, totdat het gewenste tijdstip van inslapen is bereikt. Deze aanpak is voor een groot deel afhankelijk van de therapietrouw en motivatie van de patiënt en heeft daardoor een lage kans van slagen. Ook vallen patiënten vaak weer terug in het oude patroon, waardoor deze therapie niet vaak wordt toegepast.^{34, 35, 37}

Een andere mogelijkheid is de zogenaamde lichttherapie. Deze therapie is succesvol gebleken bij mensen die in ploegendiensten werken. Het blootstellen van de patiënt aan fel licht in de ochtend en het ontwijken van licht in de avond zou kunnen bijdragen aan het vervroegen van de slaaptijd. Licht remt immers de melatonine productie.^{34, 37}

Tot slot wordt in de literatuur ook toediening van melatonine genoemd. Melatonine zou, mits op het juiste moment ingenomen, de slaaperiode kunnen verschuiven naar een vroeger tijdstip.^{34, 35, 37}

4.4. Fibromyalgie

Fibromyalgie (FM) betekent letterlijk pijn in spieren en bindweefsel.^{38, 39} Pijn is het belangrijkste symptoom van fibromyalgie. De pijn gaat gepaard met stijfheid en gevoeligheid rond de gewrichten, spieren en pezen, vooral in nek, schouders, bovenarmen en benen. De pijnklachten nemen dikwijls toe bij koud en vochtig weer, bij vermoeidheid, bij ongewone of overmatig inspanningen en bij emotionele stress. Door de toenemende pijnklachten ontstaat er nog meer stress, waardoor een vicieuze cirkel ontstaat van pijn – stress – pijn.

Slaapstoornissen met extreme vermoeidheid is een ander niet onbelangrijk symptoom. Slaapstoornissen worden gemeld door 60-90% van de FM patiënten en gaan meestal gepaard met vermoeidheid bij het opstaan. Ook ochtendstijfheid is een frequent voorkomende klacht. Doordat de spieren 's nachts niet voldoende ontspannen, ervaart de patiënt 's morgens een gevoel van stijfheid.⁴⁰

Andere klachten bij fibromyalgie zijn hoofdpijn, maagdarmklachten en concentratieproblemen. Bij de diagnose spelen ook de zogenaamde 'tender points' (gevoelige punten) een belangrijke rol. Deze tender points bevinden zich over het gehele lichaam en zijn bij fibromyalgie patiënten zeer gevoelig.³⁹

Fibromyalgie komt bij ongeveer 2% van de bevolking voor en vaker bij vrouwen dan bij mannen.^{38, 39} Fibromyalgie wordt meestal ten onrechte geclassificeerd als een reumatische spieraandoening, omdat een van de meest voorkomende symptomen bij FM patiënten de chronische pijnlijke spieren zijn. Bij fibromyalgie is echter geen sprake van ontstekingen en vergroeiingen, een belangrijk kenmerk van reuma.^{39, 40} Tegenwoordig wordt de aandoening vaak geclassificeerd als een vorm van het disfunctioneren van neurotransmitters (disfunctioneren van het centraal zenuwstelsel).^{38, 39}

4.4.1 Oorzaak en behandeling

De oorzaak van fibromyalgie is niet bekend. Er lijkt echter een genetische predispositie (voorbeschiktheid) te bestaan die in combinatie met een 'trigger' gebeurtenis, zoals een ziekte of een ongeluk, het ontstaan van FM bevordert.³⁹

Net als bij het chronische vermoeidheidssyndroom is een therapie meestal gericht op het bestrijden van symptomen. In sommige studies wordt beweerd dat een laag gehalte aan melatonine een oorzaak kan zijn van verschillende symptomen van FM (slaapproblemen, vermoeidheid).^{41, 42} Om deze reden wordt melatonine vaak gebruikt door FM patiënten.

4.5. Jetlag en ploegendiensten

Zoals beschreven in hoofdstuk 2 bevindt de interne klok (biologische klok) zich in de suprachiasmatische nucleus (SCN). Deze zorgt ervoor dat melatonine in een periodisch ritme van ongeveer 24 uur wordt afgegeven.^{2, 5, 9} De SCN werkt in zijn ritme geheel onafhankelijk van het lichaam. Met de factor tijd houdt de SCN dus geen rekening. Wel zorgt de SCN ervoor dat de interne klok gelijk gezet wordt met het verloop van het (dag)licht.⁹ Bij ploegendiensten en reizen door tijdzones wordt de klok in de buitenwereld verzet, terwijl de biologische klok gelijk blijft. Hierdoor raakt de biologische klok van slag. Het gevolg is een aantal klachten zoals slapeloosheid 's avonds, vermoeidheid overdag, prikkelbaarheid, maagdarmklachten, hoofdpijn, desoriëntatie, slecht slapen en gebrek aan concentratie. Er is een grote individuele spreiding in het aantal en de ernst van de klachten.⁹ Bij jetlag kan in het algemeen gesteld worden dat de klachten toenemen naarmate de reiziger ouder is en meer tijdzones doorkruist. Bij vluchten naar het oosten is het belangrijkste probleem het inslapen, bij vluchten naar het westen het vroege ontwaken. Het lichaam lijkt zich beter aan te passen bij vluchten van oost naar west dan omgekeerd. Dit komt omdat de biologische klok van zichzelf een omlooptijd heeft die wat langer is dan 24 uur en zich dus makkelijker aanpast aan een verlenging dan aan een verkorting van de dag.⁹

Om minder hinder van een jetlag te ondervinden is het in de eerste plaats goed te proberen enige dagen vóór een belangrijk evenement plaatsvindt, op de plaats van bestemming aan te komen. Verder kan het wijzigen van de tijden van bepaalde 'Zeitgebers' (omgevingsprikkels die de biologische klok kunnen beïnvloeden) de aanpassing van de biologische klok aan een nieuwe tijdzone versnellen. Een voorbeeld hiervan vormen de etenstijden en het soort voedsel dat wordt genuttigd. Energierijke eiwitten moeten gegeten worden op het moment dat het lichaam het signaal moet krijgen dat er activiteiten moeten worden ondernomen (als 'ontbijt') en slaapverwekkende koolhydraten, zoals spaghetti, moeten gegeten worden op het moment dat het lichaam het signaal moet krijgen dat het tot rust moet komen alvorens te gaan slapen (als 'avondmaaltijd'). Een andere methode om de aanpassing van de biologische klok te versnellen, is het blootstellen van het lichaam aan daglicht of zeer helder kunstlicht op specifieke tijdstippen.⁹

Bij wie de niet-medicamenteuze behandeling weinig effect heeft, lijkt een therapie met melatonine een alternatief. Zowel bij jetlag als bij ploegendiensten lijkt melatonine het biologische ritme te kunnen verschuiven.^{9, 43}

4.6. Cachexie en kanker

Cachexie is een progressieve, lichamelijke achteruitgang en vermagering. Cachexie komt vaak voor bij kankerpatiënten en wordt gekarakteriseerd door anorexia, vermagering, gewichtsverlies, slapte, vermoeidheid, een verminderd prestatievermogen en een verzwakt immuunsysteem.^{44, 45}

De precieze oorzaak en het verloop van de aandoening zijn nog niet geheel duidelijk. Wel blijken metabole, hormonale en afweerstofgerelateerde afwijkingen een rol te spelen bij het ontstaan van deze aandoening.^{44, 45}

Melatonine zou een positief effect hebben op bepaalde klachten van cachexie, en zou zelfs tumorgroei bij kankerpatiënten kunnen remmen.

5. Resultaten van de enquête

In totaal hebben 45 personen meegewerkt aan het onderzoek. Deze personen hebben schriftelijk of telefonisch een vragenlijst ingevuld. De belangrijkste uitkomsten zijn in onderstaande tabellen samengevat. Ruwe data zijn opgenomen in bijlage 3.

5.1. Persoonskenmerken en gezondheidssituatie

Tabel 2: algemene persoonskenmerken

	Aantal personen	%
<u>Geslacht</u>		
Man	12	26,7
Vrouw	33	73,3
<u>Leeftijd</u>		
0 – 10 jaar	1	2,2
11 – 20 jaar	2	4,4
21 – 30 jaar	6	13,3
31 – 40 jaar	8	17,8
41 – 50 jaar	17	37,8
51 – 60 jaar	9	20,0
61 – 70 jaar	2	4,4
<u>Burgerlijke staat</u>		
Gehuwd/samenwonend/lat	28	62,2
Alleenstaand/gescheiden/weduw(e)(naar)	13	28,9
Overig	4	8,9
<u>Hoogst voltooide opleiding</u>		
Lagere school	1	2,2
Mavo, mulo, ulo	2	4,4
Havo	4	8,9
Vwo	3	6,7
Mbo	10	22,2
Hbo, universiteit	25	55,6
<u>Arbeidsomstandigheden</u>		
Betaald werk fulltime	2	4,4
Betaald werk parttime (& evt. Arbeidsongeschikt)	9	20,0
Gepensioneerd/vervroegd pensioen	3	6,6
Arbeidsongeschikt	25	55,6
Ziektewet	2	4,4
Werkloos	1	2,2
Anders	3	6,6

Uit tabel 2 blijkt dat het grootste deel van de personen die hebben meegedaan aan het onderzoek van het vrouwelijke geslacht zijn, tussen de 30 en 60 jaar oud, hbo of universiteit hebben afgerond en arbeidsongeschikt zijn.

Tabel 3: gezondheidssituatie van de ondervraagden (op het moment van de enquête)

	Aantal personen	%
<u>Personen* met</u>		
Chronische vermoeidheidssyndroom (CVS)	28	62,2
delayed sleep phase syndrome (DSPS)	16	35,6
Fibromyalgie (FM)	13	28,9
een andere chronische ziekte of aandoening	26	57,8
<u>Overige personen</u>	12	26,7

* Op een persoon kunnen meerdere aandoeningen van toepassing zijn

Uit tabel 3 blijkt dat op het merendeel van de geënquêteerden het chronische vermoeidheidssyndroom van toepassing is.

5.2. Melatonine: aanschaf, indicatie, gebruik

Tabel 4: aanschaf van melatonine

	Aantal personen	%
<u>Hoe in aanraking gekomen met melatonine?</u>		
Via een arts	23	51,1
Via een vriend, vriendin, bekende of familie	4	8,9
Via het Internet	4	8,9
Via de krant, een tijdschrift, o.i.d.	11	24,4
Via de apotheker of de drogist	2	4,4
?	1	2,2
<u>Waar is de melatonine verkregen?</u>		
Apotheek	30	66,7
Drogist	4	8,9
Internet	5	11,1
Bij een groothandel	2	4,4
Arts	4	8,9
<u>Was de melatonine op recept</u>		
Ja, op recept	29	64,4
Nee, niet op recept	16	35,6

Uit tabel 4 blijkt dat ongeveer 50% van de ondervraagden via een arts in aanraking is gekomen met melatonine. Tweederde van de ondervraagden heeft melatonine verkregen bij de apotheek. Bijna al deze personen kregen melatonine op recept.

Tabel 5: indicatie (reden van melatonine gebruik)

	Aantal personen	%
<u>Belangrijkste reden van gebruik</u>		
Onregelmatige diensten (ploegdiensten)	1	2,2
Slaapproblemen	40	88,9
Huidkanker	1	2,2
Concentratieproblemen	2	4,4
Hoofdpijn	1	2,2

Uit tabel 5 blijkt dat melatonine het meest wordt gebruikt bij slaapproblemen. Eén persoon had slaapproblemen als gevolg van een verstoorde melatonine balans. Door een zware hersenschudding na een ernstig auto-ongeval was de melatonine productie stil komen te liggen. Sinds het dagelijks gebruik van 5 mg melatonine is de kwaliteit van de slaap sterk verbeterd.

Iemand met onregelmatige diensten gebruikt sinds een jaar melatonine (met vertraagde afgifte) ongeveer 15 keer per maand. De dosering varieert van 6 mg (bij een ochtenddienst) tot 21 mg (bij een nachtdienst). Het effect is positief. Deze persoon valt gemakkelijk in slaap (ook na een nachtdienst) en de slaap is langer en dieper. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd.

Eén persoon gebruikt melatonine voor huidkanker (melanoom) in een relatief hoge dosering van 25 mg per dag. Deze persoon lijdt ook aan fibromyalgie, maar hiervoor wordt de melatonine niet gebruikt. De gezondheidssituatie van deze persoon is duidelijk verbeterd door gebruik van melatonine. Als positieve effecten zijn genoemd: eerder inslapen, dieper slapen en ontspannen wakker worden. Ook zijn de fibromyalgie klachten verminderd. Wel heeft deze persoon soms moeite met wakker worden.

Twee personen hebben aangegeven melatonine te gebruiken voor een betere concentratie. Bij beide personen had melatonine een positief effect: de concentratie werd inderdaad verbeterd.

Verder heeft één persoon melatonine gebruikt voor ernstige nachtelijke hoofdpijnaanvallen, die een onregelmatige slaap tot gevolg hadden. Hierdoor ontstond een chronisch slaapttekort. Vlak voor het slapen werd 5 mg melatonine ingenomen. Helaas had melatonine niet het beoogde effect: door een algehele lichamelijke en psychische verslechtering is de therapie stopgezet.

Tabel 6: dosering, toedieningsvorm, tijdstip van inname, co-medicatie en effect

	Aantal personen	%	Verbetering slaap
<u>Dosering (per dag)</u>			
0,1 mg	2	4,4	2
0,2 mg	2	4,4	1
1,0 mg	3	6,7	2
1,5 mg	1	2,2	1
2,5 mg	4	8,9	2
3,0 mg	9	20,0	8
4,0 mg	1	2,2	0
5,0 mg	14	31,1	8
10,0 mg	2	4,4	1
12,0 mg	1	2,2	1
25,0 mg	1	2,2	1
?	5	11,1	2
<u>Toedieningsvorm</u>			
Tabletten	24	53,3	
Capsules	19	42,2	
Anders	1	2,2	
?	1	2,2	
<u>Tijdstip van inname</u>			
Vlak voor het slapen	7	15,6	4 (57%)
½ uur voor het slapen	12	26,7	7 (58%)
1 uur voor het slapen	7	15,6	6 (86%)
2 uur voor het slapen	6	13,3	4 (67%)
3 uur of langer voor het slapen	9	20,0	5 (56%)
Meerdere keren op één dag	2	4,4	1 (50%)
Tijdens de nacht	1	2,2	1 (100%)
?	1	2,2	0 (0%)
<u>Co-medicatie?</u>			
Ja	30	66,7	
Nee	15	33,3	

In tabel 6 is te zien dat er een grote spreiding bestaat in de hoeveelheid melatonine die per dag door de geënquêteerden wordt of werd gebruikt. Ook zijn er grote verschillen in het tijdstip van inname. Tweederde van de ondervraagden gebruikte tegelijkertijd naast melatonine ook een ander geneesmiddel (co-medicatie). Daarnaast zijn de resultaten weergegeven die een verband kunnen leggen tussen dosis, tijdstip en effectiviteit. Dit zijn de personen die in de laatste kolom staan weergegeven. Hieronder worden de positieve en negatieve reacties op melatonine verder uitgewerkt.

5.3. Positieve en negatieve reacties op melatonine

Tabel 7: effecten van melatonine

	Aantal personen	%
<u>Belangrijkste positieve effecten*</u>		
Beter slapen in het algemeen	28	62,2
Beter, eerder inslapen	24	53,3
CVS	4	
CVS/DSPS	5	
CVS/FM	4	
CVS/DSPS/FM	3	
DSPS	4	
FM	1	
Overig	3	
Beter doorslapen	9	20,0
Dieper slapen	5	11,1
Langer slapen	3	4,4
Eerder en uitgerust wakker worden	5	11,1
Minder nachtmerries	1	2,2
Meer uitgerust, energiek of alert zijn	11	24,4
Minder last van griep/hooikoorts	2	4,4
Minder last van een stemmingsveranderingen	3	6,7
Niet meer bedlegerig/in een rolstoel	2	4,4
Duidelijke verbetering algehele gezondheid	19	42,2
<u>Belangrijkste negatieve effecten*</u>		
Bijwerkingen	31	68,9
Duidelijke verslechtering algehele gezondheid	9	20,0
<u>Geen/weinig effect op slaap</u>	7	15,5
<u>Geen/weinig effect op algehele gezondheid</u>	16	35,5
? (zowel verbetering als verslechtering)	1	2,2

*Op een persoon kunnen meerdere effecten van toepassing zijn

Uit tabel 7 blijkt dat 28 personen hebben aangegeven beter te slapen tijdens het gebruik van melatonine. Van deze 28 hebben 19 mensen aangegeven beter in te kunnen slapen. In totaal is door 24 respondenten aangegeven dat het inslapen verbeterde (in de tabel uitgesplitst per patiëntgroep). Verder gaven van de 28 personen er 19 aan dat door gebruik van melatonine ook hun algemene gezondheidssituatie duidelijk is verbeterd. De overige 9 gaven alleen een lichte verbetering van de slaap aan. Twee personen gaven zelfs aan niet meer bedlegerig te zijn of niet meer in een rolstoel te zitten dankzij de melatonine. Ondanks de positieve effecten op de slaapkwaliteit waren er ook bepaalde bijwerkingen. Deze bijwerkingen waren meestal niet ernstig van aard of waren alleen 's nachts merkbaar. Van de 28 personen zijn 7 personen toch gestopt met melatonine, 4 vanwege de bijwerkingen, 2 om onbekende redenen en 1 omdat de huisarts van mening was dat melatonine een gevaarlijk middel is. Na het stoppen zijn bij deze persoon de slaapproblemen teruggekeerd.

Negen personen hebben aangegeven dat door gebruik van melatonine hun gezondheidssituatie duidelijk verslechterd is. Het enige positieve effect dat 2 van hen hebben genoemd is het iets beter in kunnen slapen. Als negatief effect is het optreden van verschillende bijwerkingen genoemd (o.a. buik en darm klachten, spierslapte, spierpijn, pijn in de gewrichten, algehele malaise en slechter slapen). Al deze personen hebben melatonine niet lang gebruikt (variërend van een aantal dagen tot ongeveer 3 maanden). Vier personen hebben nog steeds last van verergerde spierslapte en/of is de algehele achteruitgang (verergering van de symptomen van CVS) blijvend. Bij de overige personen zijn de klachten na het stoppen van melatonine verdwenen. Twee van hen zijn zelfs weer gestart met een lagere dosering (1 en 1,5 mg), hebben nu geen klachten meer en zijn tevreden over de positieve effecten op de slaap.

Bij 7 personen had melatonine zeer weinig of geen effect op de slaap. Er waren nauwelijks positieve of negatieve effecten, er waren nauwelijks veranderingen in het slaappatroon en er waren ook geen bijwerkingen. Deze personen hebben melatonine dan ook niet lang gebruikt. Een persoon heeft aangegeven zowel verbeterd als verslechterd te zijn door het gebruik van melatonine, in de tabel weergegeven als vraagteken.

Tabel 8: bijwerkingen

	Aantal personen	%
<u>Bijwerkingen?</u>		
Ja	31 (6M/25V)	68,9
Nee	14 (6M/8V)	31,1
<u>Meest gemelde bijwerkingen*</u>		
Sufheid	9	
Duizeligheid	7	
Hevig dromen	7	
Verminderd reactievermogen	7	
Vaak wakker worden	7	
Hoofdpijn	7	
Spierslapte	7	
Spierpijn	6	
Licht gevoel in het hoofd	6	
Oververmoeid gevoel	6	
Hersenen erg actief	5	
Verstoord hartritme	5	
Zweten tijdens de nacht	4	
Griepverschijnselen	4	
Uitgeput / moe wakker worden	4	
Misselijkheid	3	
Nachtmerries	3	
Buikpijn	3	
Hongergevoel	3	
Doezelig gevoel	3	
Haaruitval	3	
Moeilijk wakker worden	3	
Vergeetachtigheid	3	
Verwardheid	3	
Hyperventilatie	3	
<u>Gebruikt u nog melatonine?</u>		
Ja	25	55,5
Nee	20	44,4
<u>Reactie stoppers op melatonine</u>		
Verbetering van de slaap	1	
Verslechtering gezondheidssituatie	9	
Geen /weinig effect / lichte verbetering	9	
? (zowel verbetering als verslechtering)	1	

* Op een persoon kunnen meerdere bijwerkingen van toepassing zijn

In tabel 8 zijn de bijwerkingen weergegeven die door minimaal 3 personen zijn genoemd. Naast de in tabel 8 genoemde bijwerkingen zijn ook de volgende bijwerkingen gemeld (minder dan 3 keer): slapeloosheid, slaperigheid, moeilijk in slaap vallen, heel diep slapen, maagzuur, obstipatie, overgeven, diarree, dorstgevoel, verminderde eetlust, droge mond, gewicht aankomen, veel naar toilet moeten, geheugenverlies, gebrek aan energie, onrustig gevoel, spierkrampen, sombere stemming, onrustige benen, ademhalingsproblemen, daling lichaamstemperatuur, verstoorde menstruatiecyclus, koorts, angstaanvallen, tintelingen, verminderd gezichtsvermogen, trillingen, opvliegers, blok in het hoofd, oorsuizen, hartkloppingen, bewustzijnsverlies, last van de milt, algehele malaise en gewrichtspijn. Van de 45 respondenten zijn er uiteindelijk 20 gestopt met melatonine. Daarvan gaven 9 als reden op een algemene verslechtering van hun gezondheid en 9 stopten vanwege het geringe of licht effect, wat niet opwoog tegen de bijwerkingen. Eén persoon is gestopt ondanks verbetering op advies van de huisarts en één persoon is om onbekende redenen gestopt.

Tabel 9: effecten van melatonine bij de verschillende patiëntengroepen

	Aantal personen	%	M/V (leeftijd)
Effecten van melatonine bij...			
<u>ME/ CVS patiënten (9)</u>			
Bijwerkingen gemeld	4		
Beter slapen	3	33,3	M41 /V27,34
Verslechtering van de algehele gezondheid	1	11,1	V23
Geen/weinig effect	4	44,4	M55 /V44,47,62
?*	1	11,1	M48
<u>ME/ CVS / DSPTS patiënten (7)</u>			
Bijwerkingen gemeld	6		
Beter slapen	3	42,8	M35/V17,36
Verslechtering van de algehele gezondheid	2	28,6	V18,29
Geen/weinig effect	2	28,6	V47,54
<u>CVS / FM patiënten (7)</u>			
Bijwerkingen gemeld	4		
Beter slapen	5	71,4	V38,46,48,48,52
Verslechtering van de algehele gezondheid	2	28,6	V32,45
Geen/weinig effect	0	0	
<u>CVS / DSPTS / FM patiënten (5)</u>			
Bijwerkingen gemeld	4		
Beter slapen	4	80,0	V21,30,36,56
Verslechtering van de algehele gezondheid	1	20,0	V49
Geen/weinig effect	0	0,0	
<u>DSPTS patiënten (4)</u>			
Bijwerkingen gemeld	3		
Beter slapen	4	100,0	M8,55/V50,63
Verslechtering van de algehele gezondheid	0	0,0	
Geen/weinig effect	0	0,0	
<u>FM patiënten (1)</u>			
Bijwerkingen gemeld	1		
Beter slapen	1	100,0	V56
Verslechtering van de algehele gezondheid	0	0,0	
Geen/weinig effect	0	0,0	
<u>Overige personen (12)</u>			
Bijwerkingen gemeld	9		
Beter slapen	8	66,7	M26,35,40,47,50,52 V50,50
Verslechtering van de algehele gezondheid	3	25,0	V41,49,59
Geen/weinig effect	1	8,3	V55
* zowel verbetering als verslechtering aangegeven			

In tabel 9 zijn de effecten van melatonine bij de verschillende patiëntengroepen weergegeven. Per persoon is gekeken naar het voornaamste effect van melatonine. In de tabel is te zien dat verschillende aandoeningen van toepassing kunnen zijn op dezelfde persoon. De cursiefgedrukte M/V zijn de respondenten die inmiddels gestopt zijn met het gebruiken van melatonine. Het blijkt dat binnen alle patiëntgroepen bijwerkingen worden gemeld, waarbij dit het minst gebeurt door de groep met alleen CVS (4 van de 9, 44%) en het meest door de groep met CVS/DSPS (6 van de 7, 86%) Verder laat de groep met alleen CVS het laagste percentage slaapverbetering (3 van de 9, 33 %) zien.

Opvallend is dat bij alle personen waarop alleen DSPS van toepassing is, de het slapen verbeterde en geen verslechtering van de gezondheidssituatie optrad. Hierbij is steeds de ene patiënt met alleen FM buiten beschouwing gelaten.

5.4. Allergie en melatoninegebruik

Tabel 10: allergieën en melatoninegebruik

	Aantal personen	%
<u>Allergische patiënten</u>	27	
CVS	6	22,2
CVS/DSPS	6	22,2
CVS/FM	7	25,9
CVS/DSPS/FM	2	7,4
DSPS	0	0
FM	0	0
Overig	6	22,2
<u>Allergisch: reactie op melatonine</u>	27	
(Lichte) verbetering van de slaap	14	51,9
Verslechtering van de gezondheid	8	29,6
Geen/weinig effect	5	18,5
Gestopt	15	55,5
<u>Niet allergisch: reactie op melatonine</u>	18	
(Lichte) verbetering van de slaap	15	83,3
Verslechtering van de gezondheid	1	5,5
Geen/weinig effect	2	11,1
Gestopt	5	27,7

Het hebben van een allergie lijkt invloed te hebben op de reactie op melatonine. Reacties op melatonine staan weergegeven in tabel 10. De allergische respondenten bevinden zich in alle patiëntgroepen met uitzondering van de groepen DSPS en FM. Niet allergische mensen lijken beter op melatonine te reageren dan allergische mensen. Het type allergie lijkt niet van invloed. Er zijn 20 verschillende allergieën gemeld, waarbij in totaal door de 27 allergische personen 61 allergieën zijn opgegeven.

5.5. Overige analyses

Overige analyses hebben geen opvallende verbanden aan het licht gebracht. Zo is het optreden van bijwerkingen vergeleken met de dagdosering. Het blijkt dat zowel bij hogere doseringen (bijvoorbeeld 5 mg en 25 mg per dag) als bij lagere doseringen (bijvoorbeeld 0,1 mg per dag) bijwerkingen zijn opgetreden. Echter door de diversiteit van de ziektebeelden is deze constatering van beperkte waarde.

6. De positieve effecten van melatonine

Uit de resultaten van de enquête blijkt dat de positieve effecten van melatonine vooral betrekking hebben op verbetering van de slaap en dan met name het inslapen (zie tabel 7).

6.1. Melatonine bij CVS patiënten

Gegevens uit de literatuur

Over de toepassing van melatonine bij het chronische vermoeidheidssyndroom zijn weinig wetenschappelijke artikelen geschreven. Hieruit kan geconcludeerd worden dat er weinig onderzoek is gedaan naar melatonine gebruik bij CVS patiënten.

Over melatonine bij slaapproblemen is veel meer geschreven. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat toediening van melatonine een positief effect heeft op de kwaliteit en de duur van de slaap.⁴⁶ Melatonine wordt daarom door veel CVS patiënten gebruikt, soms ook omdat in de media en op het Internet verschillende (meestal niet wetenschappelijke) artikelen zijn verschenen die suggereren dat slaapproblemen bij CVS veroorzaakt worden door een laag melatoninegehalte.⁴¹ Dit lage gehalte zou veroorzaakt kunnen worden door een niet goed functionerende hypothalamus.⁴⁷ Het is ook mogelijk dat een tekort aan één of meer enzymen (bijvoorbeeld N-acetyltransferase) of tussenstoffen (bijvoorbeeld tryptofaan of serotonine), die betrokken zijn bij de synthese van melatonine, een verminderde of verstoorde aanmaak van melatonine tot gevolg heeft.⁵ Verder wordt in de literatuur een aantal geneesmiddelen genoemd die de eigen melatonine productie kunnen beïnvloeden (zie hoofdstuk 8).

In een studie van A. Korszun e.a. is de productie van melatonine onderzocht bij 8 vrouwen met CVS en 9 vrouwen met FM en vergeleken met een controle groep. CVS werd gediagnosticeerd op basis van de CDC criteria. FM werd gediagnosticeerd op basis van de criteria van de American College of Rheumatology. Bij de FM patiënten werd een significante verhoging waargenomen in de nachtelijke toename van de melatonine productie in vergelijking met de controle groep. De CVS patiënten lieten geen significant verschil zien in de productie van melatonine. Ook werd in beide groepen patiënten geen verstoord ritme gevonden, dat wil zeggen dat de melatonineproductie plaatsvond rond dezelfde tijden als bij de controlegroep. De conclusie luidde dan ook dat de slaapproblemen bij CVS niet veroorzaakt worden door een verandering in de productie van melatonine en dat daarom een behandeling met melatonine niet zinvol is.⁴¹

In een studie van L. Knook e.a. is de melatonine productie bij 13 adolescenten met CVS bepaald en vergeleken met een controle groep. Ook hier werden de patiënten gediagnosticeerd op basis van de CDC criteria. Het belangrijkste resultaat van deze studie is dat de CVS patiënten juist een verhoogde nachtelijke melatonine productie lieten zien. Er werd geconcludeerd dat een therapie met melatonine bij CVS patiënten niet zinvol lijkt.⁴⁸ Andere onderzoekers hebben ook verhoogde melatoninespiegels aangetroffen in CVS patiënten. Zij denken dat deze verhoogde spiegels het immuunsysteem zodanig overbelasten (melatonine stimuleert het immuunsysteem) dat daardoor uiteindelijk CVS kan ontstaan.⁷⁹

Geen van de bovenstaande studies heeft kunnen aantonen dat de slaapproblemen bij CVS patiënten veroorzaakt worden door een laag melatoninegehalte. In een derde studie met CVS patiënten en melatonine gebruik werd geconcludeerd dat bij CVS patiënten de circadiaanse ritmes sterker schommelen. Er is dus geen sprake van verschoven ritmen (zoals bij DSPS), maar van grote verschillen (in bijvoorbeeld lichaamstemperatuur en hartslag). De auteurs denken dat deze situatie verergerd zou kunnen worden door toediening van melatonine.⁴⁹

In een recent onderzoek van M.G. Smits e. a. is gekeken naar het effect van melatonine op de scores van 38 CVS patiënten op een vragenlijst waarmee de kwaliteit van leven werd gemeten.⁷⁷ Alle CVS patiënten hadden een verlate melatonineproductie. De lijst werd drie keer afgenomen, 2x voor en 1x na behandeling met dagelijks 5 mg melatonine gedurende drie maanden. De melatonine werd 5 uur voor de start van de eigen

melatonineproductie ingenomen. De scores werden vergeleken met de scores van 43 DSPS patiënten en 1063 gezonde personen. Het bleek dat de CVS patiënten na behandeling significant beter scoorden op de punten "lichamelijk functioneren", "energie/vitaliteit", "pijn" en "algemeen beeld van de gezondheid". Geen verschil werd gevonden met de DSPS patiënten behalve een lagere score op de punten "lichamelijk functioneren", "energie/vitaliteit" en "algemeen beeld van de gezondheid". De CVS patiënten scoorden op vrijwel alle punten lager dan de gezonde personen. De conclusie van de auteurs luidde dat de resultaten aanleiding geven voor een analyse van circadiaanse ritmes in CVS patiënten en voor verder placebogecontroleerd onderzoek naar de effecten en vervolgens ook werkingsmechanismen van melatonine in deze patiëntgroep.⁷⁷

Gegevens uit de enquête

Uit de enquête blijkt dat bij 15 van de in totaal 28 CVS patiënten (= 53,6%) het gebruik van melatonine heeft geleid tot een positiever oordeel over hun slaap (zie tabel 9). Van de 15 gaven 11 aan dat het inslapen verbeterde. In totaal hebben 16 CVS patiënten aangegeven beter in te kunnen slapen. Mogelijk speelt hierbij het verschuiven van de biologische klok en het slaap-waakritme een belangrijke rol. Bij 8 van deze 16 personen is namelijk ook het delayed sleep phase syndrome (DSPS) van toepassing (tabel 7). Van de 9 personen met alleen CVS (dus zonder DSPS en/of FM) hebben 3 patiënten een verbetering van de slaap waargenomen. Een iets groter deel van deze patiënten ziet geen effect (44,4%). Blijkbaar spelen hier ook andere factoren een rol. Van de 28 patiënten met in ieder geval CVS hebben 6 patiënten aangegeven dat hun algehele gezondheid duidelijk is verslechterd (= 21,4%).

6.2. Melatonine bij DSPS patiënten

Gegevens uit de literatuur

In een studie van K. Shibui e.a. is gekeken naar de melatonine spiegels van 8 DSPS patiënten. Uit de resultaten blijkt dat de productie van melatonine bij de groep DSPS patiënten in vergelijking met een gezonde controle groep enkele uren later op gang komt.³³ Ook andere studies laten zien dat bij DSPS patiënten de melatonine productie (het melatonine ritme) is verschoven.^{5, 35, 50} Een vertraagde aanmaak van melatonine kan het gevolg zijn van een tekort aan één of meer enzymen (bijvoorbeeld N-acetyltransferase) of tussenstoffen (bijvoorbeeld serotonine) die betrokken zijn bij de synthese van melatonine. Ook vele andere factoren zouden hierbij een rol kunnen spelen (bijvoorbeeld stress, erfelijke eigenschappen).^{5, 34}

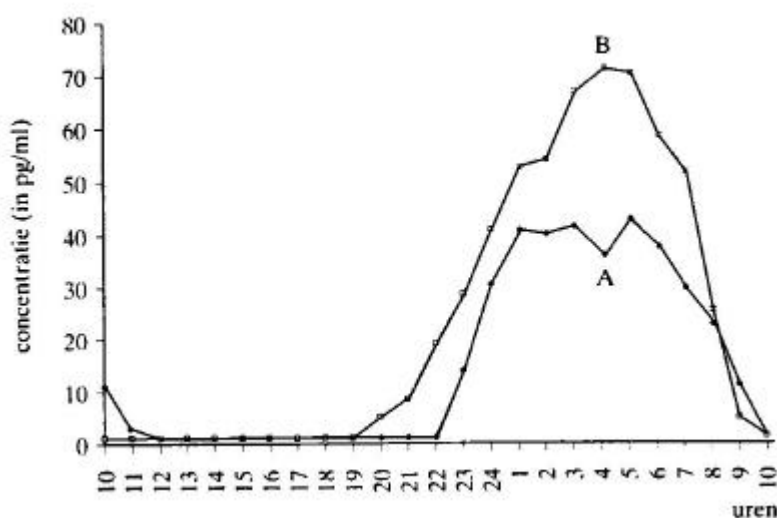
Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat toediening van melatonine het slaap-waakritme kan verschuiven. De eerste studie over de effecten van melatonine bij DSPS is gepubliceerd door M. Dahlitz e.a (*Lancet* 1991:337 (1121-1124)). Door middel van een gerandomiseerd dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek is het effect van melatonine op het slaap-waakritme bestudeerd. Placebo gecontroleerd wil zeggen dat het effect van melatonine is vergeleken met een placebo (een tablet of capsule zonder werkzame stof). Gerandomiseerd wil zeggen dat het lot bepaalt of iemand melatonine krijgt of een placebo. Dubbelblind wil zeggen dat noch de arts, noch de patiënt weet wat voor preparaat (melatonine of placebo) hij/zij krijgt toegediend. In dit onderzoek werd een groep van 8 patiënten met DSPS, gedurende 4 weken behandeld met 5 mg melatonine of met een placebo. Na een uitwasperiode van een week wisselden de groepen. Het bleek dat melatonine het inslapen en het wakker worden verschoof. Met de dosering die in dit onderzoek werd toegepast (5 mg), verbeterden het inslapen en het wakker worden naar meer gebruikelijke tijden met een lichte afname van de totale slaapduur. Na stopzetting van de therapie vielen alle patiënten binnen twee à drie dagen terug in hun oude slaap-waakritme.^{5, 34}

In een gerandomiseerde, dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek van L. Kayumov e.a. waaraan 22 DSPS patiënten deelnamen bleek dat toediening van 5 mg melatonine het tijdstip van inslapen vervroegde. Er werd geen bewijs gevonden voor verandering in de duur van de slaap of voor veranderingen in slaperigheid, vermoeidheid of alertheid. Gedurende de 4 weken durende behandeling met melatonine werden geen

bijwerkingen geconstateerd.³⁷ De hoeveelheid melatonine werd indirect gemeten aan de hand van de in de urine uitgescheiden afbraakproducten (metaboliëten). Uit de studie bleek dat bij DSPS patiënten de melatonine spiegels 's nachts lager zijn dan bij gezonde personen. Na toediening van 5 mg melatonine werd het slaap-waakritme genormaliseerd. Verder werd opgemerkt dat er grote individuele verschillen waren in de hoeveelheid uitgescheiden metaboliëet in het lichaam van de proefpersonen.³⁷

In een andere dubbelblind placebo gecontroleerde studie zijn de effecten van 5 mg melatonine bij 25 DPSP patiënten bepaald. Melatonine werd steeds 5 uur voor het begin van de individuele melatonine productie toegediend. Ook hier werd het tijdstip van inslapen significant vervroegd. De opbouw van de slaap zelf werd niet veranderd.⁵

Het is duidelijk dat bij personen met het delayed sleep phase syndrome de melatonine productie is verschoven. In figuur 8 zijn twee curven weergegeven van de hoeveelheid melatonine in het lichaam bij een DSPS patiënt; een voor (A) en een na (B) behandeling met melatonine.



Figuur 8: (eigen) melatonine concentratie voor (A) en na (B) behandeling met melatonine ³⁵

De patiënt van figuur 8 kon pas om 2.00 uur 's nachts in slaap vallen. Uit de figuur blijkt dat de melatonine productie om 23.00 uur op gang kwam, met een maximum om 5.00 uur 's nachts. De inwendige klok (biologische klok) was bij deze patiënt dus verschoven. Na een behandeling met melatonine, waarbij steeds 5 mg melatonine om 18.00 uur werd toegediend gedurende 6 weken, kon deze patiënt zonder medicatie om 23.00 uur in slaap vallen en werd hij 's ochtends uitgerust en fris wakker.³⁵

Sommige onderzoekers geven aan dat melatonine het meeste effect op de bijstelling van de inwendige klok heeft als het wordt ingenomen 5 uur voordat de eigen melatonine productie begint te stijgen. Het tijdstip van inname zou dan per persoon sterk verschillen.^{4, 35} Het is ook gebleken dat een aantal patiënten na verloop van tijd kan stoppen met melatonine, zonder dat de slaapproblemen terugkeren. Het lichaam heeft zich dan voldoende aangepast aan het nieuwe ritme. In dierenonderzoek is aangetoond dat het toedienen van melatonine de eigen melatonine productie kan doen toenemen.⁵¹ Sommige patiënten kunnen binnen een jaar stoppen, andere niet, wat volgens sommige onderzoekers ook vaak te wijten is aan een slechte (voedings)conditie, waarin patiënten te lang hebben verkeerdt.¹³ Daarnaast zou een aantal patiënten te snel beginnen met het ondernemen van allerlei inspannende activiteiten. Deze patiënten zullen eerst volledig moeten genezen van hun vermoeidheidsklachten, om te voorkomen dat zij terugvallen in het oude ritme.³⁶

Hoewel melatonine bij veel personen het tijdstip van inslapen kan vervroegen, lijkt melatonine geen direct effect op het slaaproces te hebben, zoals de meeste slaapmiddelen. Gezonde mensen zouden anders niet in staat zijn om overdag te slapen, aangezien de melatonine productie dan minimaal is. Waarschijnlijk geeft melatonine alleen maar een signaal aan het lichaam dat het tijd is om te gaan slapen. Dit blijkt onder andere uit het feit dat ook bij nachtdieren (dieren die 's nacht actief zijn) de melatonine productie 's avonds en 's nachts op gang komt. Bij deze dieren heeft melatonine blijkbaar een andere betekenis dan bij de mens: de dieren gaan niet slapen maar worden juist actief.⁴³ Dat melatonine dus vooral een tijdaangevend hormoon lijkt te zijn, blijkt ook uit het feit dat melatonine bij bepaalde diersoorten een belangrijke rol speelt bij het bepalen van het 'broedseizoen'. Doordat de dagen in de zomer langer zijn en in de winter korter, verandert ook de lengte van de nachtelijke melatonine productie. Deze productie staat immers onder invloed van licht en donker. Deze veranderingen spelen bij het bepalen van het broedseizoen van dieren een belangrijke rol.^{35, 52}

Gegevens uit de enquête

Uit de enquête blijkt dat bij 11 van de in totaal 16 DSPS patiënten (= 68,8%) het gebruik van melatonine een positief effect heeft op de slaap (tabel 9). Van de 11 gaven 9 aan dat met name het inslapen verbeterde, in totaal verbeterde het inslapen bij 12 respondenten met (onder meer) DSPS (tabel 7). De 4 patiënten met alleen DSPS (dus zonder CVS en/of FM), hebben zelfs allemaal aangegeven dat het slapen is verbeterd (zie tabel 9). De inslaapproblemen zijn bij al deze personen verdwenen. Deze resultaten sluiten aan bij de bevindingen in de literatuur. Van de 16 DSPS patiënten hebben 3 patiënten aangegeven dat hun algehele gezondheid duidelijk is verslechterd (= 18,7%). Deze patiënten hadden echter naast DSPS ook CVS en CVS/FM wat een reden zou kunnen zijn voor deze verslechtering.

6.3. Melatonine bij FM patiënten

Gegevens uit de literatuur

Uit een studie van A. Korszun e.a. met 9 FM patiënten is gebleken dat de nachtelijke melatonine productie significant is verhoogd in vergelijking met een controle groep.⁴¹ Een andere studie spreekt dit echter tegen, en vindt geen verschil in melatonine concentraties tussen FM patiënten en een gezonde controle groep.³⁸ Ook in een derde studie worden geen verschillen gevonden.⁴² Bij fibromyalgie lijkt geen sprake te zijn van een verstoorde melatonine balans. Uit de literatuur en de enquête blijkt dat niet de (spier)pijn maar de vermoeidheidsklachten, de slaapproblemen, aanleiding zijn voor het gebruik van melatonine. Constante gespannenheid van de spieren in combinatie met het onvermogen om in de diepe herstellende slaap te geraken, zijn er de oorzaak van dat de FM patiënt niet alleen hevige pijn ervaart, maar ook algehele uitputting.³⁹ Door het verbeteren van de slaapkwaliteit zouden deze klachten verminderd kunnen worden. In de literatuur zijn deze effecten beschreven.⁵³ De effecten van melatonine bij FM patiënten zullen echter in dubbelblind placebo gecontroleerde onderzoeken verder bestudeerd moeten worden.

Gegevens uit de enquête

Op 13 personen uit de enquête was de diagnose fibromyalgie van toepassing. Geen van hen heeft aangegeven melatonine te gebruiken specifiek vanwege de fibromyalgie. Bij 12 personen was ook het chronische vermoeidheidssyndroom van toepassing. Bij deze personen waren de slaapproblemen aanleiding voor het melatonine gebruik. Bij 10 van de 13 FM patiënten (= 76,9%) verbeterde de slaap. Bij 3 FM patiënten werd een

verslechtering van de algehele gezondheid waargenomen (= 23,1%). Slechts één persoon heeft als positief effect een verbetering van de fibromyalgie klachten, namelijk (spier)pijn, genoemd. Deze persoon had alleen FM.

6.4. Melatonine bij jetlag en ploegendiensten

Gegevens uit de literatuur

Het effect van melatonine bij jetlag en ploegendiensten is onderzocht in gesimuleerde en werkelijke situaties.⁹ Uit een meta-analyse van Herxheimer e.a. blijkt dat melatonine jetlag kan voorkomen of verminderen en dat incidenteel kortdurend gebruik veilig lijkt.⁵⁴ In deze meta-analyse zijn 10 dubbelblind placebo gecontroleerde studies opgenomen. In 9 van de 10 studies werd gevonden dat melatonine jetlag verschijnselen kan verminderen. In één onderzoek werd geen aantoonbaar effect gevonden. Dit zou te maken kunnen hebben met het feit dat de proefpersonen in deze studie slechts 5 dagen op de plaats van bestemming bleven (New York) en zich daardoor niet volledig konden aanpassen aan de lokale tijd, alvorens ze terugkeerden naar huis (Noorwegen). Melatonine werd steeds ingenomen rond bedtijd volgens lokale tijd. Opmerkelijk is dat er geen verschil werd gevonden tussen een dosering van 0,5 en 5,0 mg melatonine. Een hogere dosis lijkt niet meer effect te hebben dan een lagere dosis. Het effect lijkt toe te nemen naarmate er meer tijdzones gepasseerd zijn en wanneer er van west naar oost wordt gevlogen. Bijwerkingen konden moeilijk vastgesteld worden. Veel symptomen zijn namelijk moeilijk te onderscheiden van de klachten of symptomen van jetlag zelf. Echter keel-, neus- en oorklachten deden zich vaker voor bij melatonine gebruikers dan bij de controles. Andere mogelijke bijwerkingen die zich voordeden zijn: slaperigheid, hoofdpijn of 'zwaar hoofd', desoriëntatie, overgeven en maagdarmklachten. Één persoon had moeite met slikken en ademhalen binnen 20 minuten na inname van de eerste dosis (0,5 mg) melatonine. Na een periode geen melatonine gebruikt te hebben, probeerde deze persoon het nog eens, met als gevolg dezelfde klachten. Een verklaring voor het optreden van deze bijwerkingen wordt niet gegeven.⁵⁴

Ook uit andere studies blijkt dat toediening van melatonine jetlag klachten kan verminderen.^{7, 9} Er zijn echter ook mensen die zich slechter voelen na behandeling met melatonine; zo'n 10%, blijkt uit verschillende studies.⁹ De oorzaak hiervoor kan liggen in het individuele circadiaanse ritme, waardoor er ongewenste veranderingen in het ritme kunnen optreden (bijvoorbeeld: vertraging in plaats van versnelling). Een andere oorzaak kan zijn dat men op ongewenste tijden blootgesteld wordt aan fel (dag)licht.⁹ Ook het feit dat de ernst van een jetlag per persoon enorm kan verschillen, wijst erop dat de effectiviteit van melatonine sterk kan verschillen per individu.⁵⁴ In de literatuur zijn weinig studies gepubliceerd over de effecten van melatonine bij ploegendiensten. Enkele studies geven aan dat melatonine de slaap kan verbeteren en zelfs kan verlengen.⁴³ In een studie kregen 17 politieagenten, die 7 dagen achterelkaar nachtdiensten draaiden, 5 mg melatonine toegediend op de gewenste bedtijd. In vergelijking met een placebo, verbeterde zowel de kwaliteit als de duur van de slaap. Ook leek de alertheid in de vroege morgen toegenomen te zijn.⁷ Er zijn echter ook andere studies die aangeven dat melatonine de alertheid van een persoon nadelig kan beïnvloeden. Nadelen van deze studies zijn de kleine aantallen proefpersonen en het feit dat het werken in ploegendiensten vaak werd gesimuleerd.⁵⁵ Wel lijkt het tijdstip van inname erg belangrijk voor een positief effect. Wanneer melatonine op een verkeerd tijdstip wordt ingenomen kan de verschuiving van het slaap-waakritme in de verkeerde richting plaatsvinden, met als gevolg een toename van de slapeloosheid. Dit zou nadelige effecten kunnen hebben op het functioneren van een persoon tijdens het werk.^{7, 54}

In principe kunnen jetlag en ploegendiensten beschouwd worden als een vorm van het delayed sleep phase syndroom. Het tijdstip van inslapen en ontwaken komt niet overeen met de gewenste tijd.³⁵

Gegevens uit de enquête

Één persoon uit de enquête heeft aangegeven melatonine te gebruiken voor onregelmatige diensten. Het effect is positief. Deze persoon valt gemakkelijk in slaap en de slaap is langer en dieper. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd.

6.5. Melatonine bij cachexie en kanker

Gegevens uit de literatuur

In de literatuur is een toepassing van melatonine bij cachexie beschreven: in twee gerandomiseerde studies, waarin dagelijks 20 mg melatonine werd toegediend aan kankerpatiënten met cachexie, werd een significant lager percentage gewichtsverlies gevonden bij de behandelde groep. Mogelijk verlaagt melatonine de TNF-spiegels bij kankerpatiënten. TNF (tumor necrosis factor) is een stof die vrijkomt bij de 'aanval' van het immuunsysteem op tumorcellen. Een hoge TNF-spiegel wordt gezien als een mogelijke oorzaak van cachexie. Verder onderzoek zal dit effect van melatonine nog moeten bevestigen.^{44, 45, 56}

Uit laboratorium- en dierproeven is gebleken dat melatonine in staat is cytostatisch te werken (= remming van tumorgroei) bij bepaalde vormen van kanker en dat melatonine het immuunsysteem kan stimuleren. Sommige studies suggereren dat melatonine in combinatie met bestaande anti-kanker therapieën de kwaliteit van leven bij kankerpatiënten kan verbeteren. Andere studies spreken dit tegen. Grotere onderzoeken zullen moeten uitwijzen of melatonine inderdaad voldoende werkzaam is bij bepaalde vormen van kanker. Mogelijk speelt het slaapverbeterende effect van melatonine hierbij ook een rol.^{2, 5, 11, 50}

Gegevens uit de enquête

Cachexie kwam in de enquête niet voor. Één persoon uit de enquête gebruikte melatonine bij huidkanker. Het effect was voornamelijk een goede nachtrust, waardoor deze persoon uitgerust wakker werd.

6.6. Melatonine bij hoofdpijn

Gegevens uit de literatuur

In een aantal studies is het effect van melatonine bij clusterhoofdpijnen bestudeerd. In een dubbelblind placebo gecontroleerde studie bij 20 personen met clusterhoofdpijn, verminderde melatonine (10 mg per dag) bij de helft van de patiënten de aanvalsfrequentie. Het effect bleek echter te gering om nuttig te zijn in de praktijk.⁴ Bovendien wordt hoofdpijn vaak genoemd als mogelijke bijwerking van melatonine.

Gegevens uit de enquête

Één persoon uit de enquête heeft melatonine gebruikt voor nachtelijke hoofdpijnaanvallen, die een onregelmatige slaap tot gevolg hadden. Helaas bleek bij deze persoon toediening van melatonine geen gunstig effect op de klachten te hebben.

7. De negatieve effecten van melatonine: bijwerkingen

Ondanks het feit dat melatonine op grote schaal wordt gebruikt in binnen- en buitenland, is er weinig bekend over de toxicologie van melatonine. Systematisch onderzoek naar de bijwerkingen van melatonine wordt niet of nauwelijks beschreven in de literatuur. Bij dieren is een dosis van ongeveer 1000 mg/kg nodig om de dood te veroorzaken. Voor de mens wordt een maximale dosering van 5 mg/kg per dag aangehouden.⁵ Tot nu toe zijn er geen dodelijke ongelukken bekend door gebruik van melatonine.¹⁴ Toch zijn er verschillende bijwerkingen gerapporteerd zoals maagdarmklachten, hoofdpijn, koorts, duizeligheid, nachtmerries, brandend maagzuur en hongergevoel. Ook slaperigheid, verwardheid en moeheid zijn gemeld. Een onregelmatig slaap-waakritme is gemeld bij gezonde vrijwilligers.^{4, 5, 20, 43, 50}

Naast de positieve ervaringen die in het vorige hoofdstuk zijn beschreven, zijn er ook negatieve ervaringen gemeld door de gebruikers van melatonine. In de enquête zijn veel verschillende bijwerkingen genoemd. Een aantal van die bijwerkingen en mogelijke verklaringen uit de literatuur zullen hieronder besproken worden.

7.1. Nachtmerries, hevig dromen

Zeven personen uit de enquête hebben aangegeven dat ze tijdens het gebruik van melatonine meer dromen of beter in staat zijn hun droom te onthouden. Dit werd door de meeste personen niet als negatief ervaren. De dagdoseringen liepen uiteen van 0,2 tot 25 mg. Echter, drie personen hadden ook last van nachtmerries (dagdosering 0,2, 5 en ?* mg).

In de literatuur is niet veel te vinden over hevig dromen of nachtmerries bij gebruik van melatonine. In sommige artikelen wordt het enkel genoemd als een mogelijke bijwerking.^{43, 50, 57} In één artikel wordt beweerd dat slapeloosheid en nachtmerries (in plaats van rustig slapen) het gevolg kunnen zijn van een te hoge dosering, hoe hoog wordt niet genoemd.⁵⁸ Omdat dromen meestal plaatsvindt tijdens de REM slaap zou hevig dromen kunnen wijzen op een effect van melatonine op de REM slaap. Alhoewel echter aan melatonine hypnotische effecten worden toegeschreven, is er voorsnog geen bewijs dat melatonine de slaapstructuur zelf beïnvloedt.^{37,59,76} Nachtmerries en hevig dromen als bijwerkingen van melatoninegebruik kunnen dan ook niet worden verklaard vanuit de literatuur.

Één persoon uit de enquête gaf aan door gebruik van melatonine (dagdosering 3 mg) minder last van nachtmerries te hebben. *homeopathische korrels

7.2. Hypnotische klachten

Slaperigheid, een oververmoeid gevoel, sufheid, verwardheid, een doezelig gevoel en een verminderd reactievermogen worden vaak genoemd in de enquête (zie tabel 8).

Verscheidene studies schrijven over de effecten van melatonine bij gezonde 'proefpersonen'.

Bij veel van deze studies is de onderzoeksvraag of melatonine gebruikt kan worden als hypnoticum (slaapmiddel). In een studie van A.B. Dollins e.a. werden de volgende (significante) effecten bij gezonde mannen gevonden (melatonine versus placebo):⁵⁹

- verlaging van de lichaamstemperatuur
- vermindering van de alertheid
- vermindering van de spierkracht
- stijging van de zelf gerapporteerde vermoeidheid
- stijging van de zelf gerapporteerde verwardheid
- stijging van de zelf gerapporteerde slaperigheid