

Melatonine werd toegediend in een dosis van 10, 20, 40 en 80 mg. Al deze preparaten gaven een significant verschil met de placebo, maar er was geen dosisgerelateerd verband te ontdekken in de resultaten. Een dosis van 40 mg leek soms minder effect te hebben dan een dosis van 10 mg melatonine. Daarnaast noemden de onderzoekers de mogelijkheid van een direct hypnotisch effect van melatonine.⁵⁹

In een studie van I. Zhdanova worden verstoorde slaap-waakritmes gemeld bij herhaaldelijke melatonine toediening in een dosering van 3 mg. Ook was het reactievermogen verminderd en in sommige gevallen was er sprake van vermoeidheid overdag.⁵

Het verminderen van de alertheid (reactievermogen), het verminderen van de spierkracht, het slaperige gevoel, het dalen van de lichaamstemperatuur etc. zijn effecten die het gevolg zijn van de 'natuurlijke' werking die melatonine heeft in het lichaam: het introduceren van de slaap. Volgens verpleegkundige R. van Rooij (ME-poli, ziekenhuis Gelderse Vallei) zullen veel patiënten deze effecten in eerste instantie zien als bijwerkingen, omdat zij vaak door hun ziekte al lange tijd niet (goed) hebben kunnen slapen. Patiënten zouden weer moeten wennen aan deze 'normale' effecten.³⁶ Echter, bij veel personen uit de enquête deden deze klachten zich in extreme mate of op een ongewenst tijdstip (te vroeg op de avond of overdag) voor. Dit kan betekenen dat melatonine niet op het juiste tijdstip of in de juiste dosering werd toegediend.

Het optreden van sufheid kan ook een effect zijn van slaapmiddelen (benzodiazepinen). Negen personen uit de enquête hebben gelijktijdig met melatonine een benzodiazepine gebruikt (2x diazepam, zolpidem, temazepam en 1x nitrazepam, rivotril, oxazepam). Drie van deze personen noemden sufheid als bijwerking (oxazepam, diazepam en temazepam).

7.3. Vaak wakker worden

Zeven personen uit de enquête, waarvan 5 met (onder meer) DSPS, hebben aangegeven tijdens het gebruik van melatonine 's nachts vaak wakker te worden. Van deze 7 waren er 4 die ook last hadden van hevig dromen en/of nachtmerries.

In de literatuur is beschreven dat melatonine de slaap zelf niet lijkt te beïnvloeden, alleen het tijdstip van inslapen.^{37,76} Het vaak wakker worden is dus niet een bekende bijwerking. Wel zijn twee dubbelblinde, placebogecontroleerde experimenten beschreven waarin afwisselend melatonine of een placebo op vaste tijdstippen werd ingenomen. Tijdens de experimenten zaten de gezonde proefpersonen (10 resp. 6) in een gesloten omgeving met een constant gedempte verlichting. Er was dus geen sprake van een licht-donker cyclus. Eten en slapen vond plaats naar behoefte. Het bleek dat in beide experimenten de placebogroep een vast slaap-waak ritme ontwikkelde afwijkend van het 24 uren ritme. De melatoninegroep in beide experimenten behield het standaard slaap-waak ritme, gesynchroniseerd op 24 uur. Echter, in beide experimenten waren er 2 personen (2 van de 10 resp. 2 van de 6) die tijdens melatoninegebruik een zeer gefragmenteerd slaap-waak ritme ontwikkelden, waarbij korte slaapperioden en waakperioden elkaar afwisselden. De onderzoekers zoeken een eventuele verklaring hiervoor in de koppeling tussen de zogenaamde avond en ochtend "oscillatoren", de twee componenten van de slaap, waardoor het inslapen en ontwaken gereguleerd. Door de avond "oscillator" extreem te prikkelen (melatonine), zou deze koppeling verstoord kunnen worden.⁷²

7.4. Uitgeput of moe wakker worden

Vier personen uit de enquête hebben aangegeven uitgeput of moe wakker te worden na gebruik van melatonine. Deze personen gebruikten respectievelijk 0,1, 0,2, 3,0 en 4,0 mg per dag en het tijdstip waarop melatonine werd ingenomen varieerde, namelijk een half uur (2 personen), 2 uur en 3 uur voor het slapen gaan. Van deze 4 gaven er 3 aan wel goed te slapen. Dit effect lijkt het gevolg van een van een te hoge dosering melatonine, hoewel de melatonine bij deze dagdoseringen normaliter binnen een aantal uren uit het lichaam zou moeten zijn verdwenen. Zoals eerder aangeven is de afbraak van melatonine echter sterk individueel verschillend en kan daarin wellicht een reden liggen voor de gemelde bijwerking.

7.5. Koorts, griepverschijnselen

Vier personen uit de enquête, allen met onder meer CVS, hadden last van koorts en/of griepverschijnselen. In de meeste gevallen ging dit gepaard met zweten tijdens de nacht.

Het optreden van deze effecten in de eerste dagen van de therapie is waarschijnlijk een reactie op de regulerende functie van melatonine op de lichaamstemperatuur. Omdat verhoging of koorts een van de verschijnselen bij CVS kan zijn, is het voorstelbaar dat deze regulerende functie sterker wordt ervaren. Ook zouden de verschijnselen gerelateerd kunnen zijn aan de effecten van melatonine op de humorale en cellulaire afweer (het immuunsysteem).⁵

7.6. Moeilijk wakker worden

Drie personen uit de enquête hebben aangegeven tijdens het gebruik van melatonine moeilijk wakker te kunnen worden. Personen met een verschoven slaap-waakritme kunnen hun leefwijze vaak niet aanpassen aan hun biologische klok: het werk begint om 9.00 uur, de kinderen moeten vroeg naar school, etc. Het gevolg is dat deze personen te kort slapen.^{34, 35} Het is alsof ze halverwege hun nachtrust moeten opstaan. En net zoals bij gezonde personen, die halverwege de nacht moeten opstaan, hebben deze personen moeite met wakker worden.

Het moeilijk wakker kunnen worden tijdens het gebruik van melatonine zou kunnen duiden op (nog steeds) een te korte nachtrust. Dit zou kunnen betekenen dat melatonine op een verkeerd tijdstip (te laat) wordt ingenomen. Betrokken personen hebben resp. 3 uur, een half uur en vlak voor het slapen gaan melatonine ingenomen. Deze variatie maakt het lastig een verband te leggen tussen het tijdstip van inname en het moeilijk wakker worden. Het is ook mogelijk dat door een slechte lever- of nierwerking of een te hoge dosering, de melatonine nog in hoge concentraties in het bloed aanwezig is rond het tijdstip van op (willen) staan. Daarbij zou een direct hypnotische effect van melatonine een rol kunnen spelen.⁵⁹

7.7. Maagdarmklachten

Maagdarmklachten werd een aantal keer genoemd door de geënquêteerde personen. Drie personen hadden last van buikpijn. Verder zijn ook brandend maagzuur, obstipatie, overgeven en diarree gemeld.

Volgens de literatuur behoren maagdarmstoornissen tot de meest voorkomende bijwerkingen van melatonine.⁴ Ze worden in verschillende artikelen genoemd.^{5, 7, 20, 35, 43, 50} Een duidelijke verklaring voor het optreden van maagdarmklachten wordt echter niet gegeven. Wel hebben studies aangetoond dat melatonine ook bindingsplaatsen (receptoren) in het maagdarmkanaal heeft en dat melatonine de maagbeweging zou kunnen beïnvloeden.^{43, 61} Verder is aangetoond dat het maagdarmkanaal een bijdrage levert aan de productie van melatonine buiten de pijnappelklier.^{61, 62} Deze afgifte zou gerelateerd zijn aan de inname van voedsel.⁶¹

7.8. Duizeligheid

Duizeligheid kwam 7 keer voor bij de geënquêteerden. In de literatuur wordt het genoemd als mogelijke bijwerking.^{4, 20, 35} Een verklaring voor deze bijwerking wordt echter niet gegeven.

Duizeligheid komt meestal voor bij aandoeningen van het evenwichtsorgaan, hartvaatziekten en stofwisselingsziekten.⁶³ Een voorbeeld van een ziekte waarbij met tussenpozen sprake is van duizeligheid is de ziekte van Ménière.^{36, 63} Ook onder andere omstandigheden, zoals stress of het zitten in een rijdende auto (bewegingsziekte) kan duizeligheid ontstaan.⁶³ Of er een relatie bestaat met melatonine is onduidelijk, wel is van melatonine bekend dat het in fysiologische concentraties vasoconstrictie (samentrekken van de bloedvaten) en in hogere concentraties vasodilatatie (verwijden van de bloedvaten) kan veroorzaken. Met name dit laatste effect zou in verband kunnen worden gebracht met duizeligheid.⁵

7.9. Spierslapte, spierpijn

Zeven personen uit de enquête hadden last van (verergerde) spierslapte. Ook hier is sprake van een verergering van één van de kenmerken van CVS, maar 2 van de 7 hadden een andere ziekte. Vijf personen (4 met CVS) ook last hadden van spierpijn. In totaal hadden 6 personen last van spierpijn. Bij 2 personen was de (verergerde) spierslapte blijvend.

Een verklaring voor deze effecten is niet te vinden in de literatuur. Aangezien melatonine slaap induceert en een verzwakking van de spierkracht een kenmerk is van het moe worden, zou een extreme spierslapte het gevolg kunnen zijn van een overdosis melatonine. Voor deze hypothese is echter geen bewijs gevonden in de literatuur.

7.10. Hoofdpijn

Hoofdpijn werd gemeld door 7 personen uit de enquête. In de literatuur wordt het regelmatig genoemd als bijwerking van melatonine.^{4, 5, 7, 43} Een verklaring wordt nergens gegeven.

7.11. Dorstgevoel, droge mond

Twee personen uit de enquête kregen na gebruik van melatonine een dorstgevoel en een droge mond.

In de literatuur wordt een studie beschreven waarin wordt aangetoond dat het toedienen van melatonine bij hamsters de waterconsumptie en de urine productie doet toenemen. Of dit ook van toepassing zou kunnen zijn bij de mens is niet bewezen.⁶⁴

7.12. Motorische onrust

Het optreden van motorische onrust (hyperkinesie), zoals onrustige benen wordt in de enquête slechts eenmaal genoemd, maar in andere onderzoeken is het vaker gemeld, ook bij patiënten met spierslapte.^{5, 57} In de literatuur is niets gevonden over een relatie tussen een therapie met melatonine en het optreden van motorische onrust. Het is wel bekend als een bijwerking van tryptofaan, de stof waaruit melatonine wordt gesynthetiseerd.⁵

7.13. Verstoorde menstruatiecyclus

Één persoon uit de enquête heeft aangegeven dat zij tijdens gebruik van melatonine een duidelijk langere cyclusduur had.

In de literatuur is beschreven dat melatonine een negatief effect zou hebben op de afgifte van het luteïniserend hormoon (LH) en het follikelstimulerend hormoon (FSH). LH en FSH bevorderen de ovulatie en de rijping van de eikel. Door een remming van de afgifte van de LH en FSH spiegels zou melatonine de menstruatiecyclus kunnen verstoren en anticonceptisch kunnen werken. Hierbij gaat het wel om zeer hoge doseringen (80-300 mg per dag en in combinatie met het hormoon norethisteron).^{2, 5, 14, 34, 43} Het is niet precies bekend via welk mechanisme dit gebeurt. Andere onderzoeken vinden geen veranderingen in de afgifte van LH en FSH of in de menstruatiecyclus na toediening van melatonine.^{7, 52, 65}

7.14. Verstoord hartritme

Vijf personen uit de enquête hebben tijdens het gebruik van melatonine last gehad van een verstoord hartritme. Wat de relatie met melatonine precies is, is onduidelijk. Wel zijn melatonine receptoren aangetoond in de bloedvaten en in het hart.⁴³ In de literatuur worden twee effecten beschreven: vasoconstrictie (vaatvernauwing) bij lage concentraties en vasodilatatie (vaatverwijding) bij hoge concentraties. Hierdoor zou melatonine invloed kunnen hebben op cardiovasculaire ritmen, zoals de hartslag en de bloeddruk. Hoe dit precies in zijn werking gaat, is niet duidelijk. Ook of deze effecten op de lange termijn nadelige gevolgen kunnen hebben, is niet bekend.^{5, 43, 66}

7.15. Overige bijwerkingen uit de enquête

Andere bijwerkingen die relatief vaak werden genoemd in de enquête zijn: vergeetachtigheid, misselijkheid, licht gevoel in het hoofd, hersenen erg actief, haaruitval en hyperventilatie (zie tabel 8). Deze bijwerkingen zijn niet beschreven in de literatuur.

Sommige bijwerkingen vertonen overlap. Het is maar net hoe een bepaalde bijwerking of gevoel omschreven wordt. Erg actieve hersenen zouden ook omschreven kunnen worden als een blok in het hoofd, hoofdpijn of een onrustig gevoel.

7.16. Overgevoeligheid

Niemand van de ondervraagden heeft last gehad van overgevoeligheidsreacties of allergische reacties. Bijwerkingen als uitslag, roodheid of jeuk zijn niet genoemd. Ook in de literatuur is hierover niets te vinden. In principe zijn overgevoeligheidsreacties niet te verwachten, aangezien melatonine een lichaamseigen stof is.

Wat wel opviel uit de resultaten van de enquête was, dat personen die allergisch zijn iets slechter lijken 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 (zie ook tabel 10). Het bijwerkingenpatroon van de allergische personen verschilt echter niet met dat van de niet-allergische personen. In de literatuur zijn geen onderzoeken beschreven over allergieën en melatonine. Een allergische reactie zou uiteraard wel kunnen optreden wanneer iemand allergisch is voor bepaalde capsules die gemaakt zijn van dierlijk materiaal of voor bepaalde hulpstoffen in een tablet.^{19,36}

7.17. Blijvende effecten

Bij 4 personen uit de enquête is sprake van een blijvende verslechtering (voornamelijk spierslapte en symptomen van CVS).

Soortgelijke blijvende effecten worden niet in de literatuur beschreven. Bij de meeste personen is melatonine binnen 12 uur uit het lichaam verdwenen.¹⁴ Langdurige directe effecten lijken daarom niet waarschijnlijk. Echter, bij personen met een leverziekte is het mogelijk dat melatonine niet goed wordt afgebroken. Aangezien de lever voor een groot deel bijdraagt aan de afbraak van melatonine, zou bij deze personen melatonine langere tijd in het lichaam aanwezig kunnen zijn. Dit zou langdurige effecten (ook na stopzetting van de therapie) kunnen verklaren. Bij personen met leverziekten wordt het gebruik van melatonine dan ook ontraden.³⁶ Het is ook mogelijk dat melatonine bepaalde processen in het lichaam op gang brengt, die vervolgens niet meer afhankelijk zijn van melatonine waardoor bepaalde effecten langer kunnen aanhouden. In de literatuur is hierover niets bekend.

7.18. Andere bijwerkingen uit de literatuur

In de literatuur worden enkele bijwerkingen beschreven, die niet in de enquête zijn genoemd. Deze bijwerkingen zullen hieronder besproken worden.

7.18.1. Hyperprolactinemie

Een hoge dosis melatonine zou hyperprolactinemie (verhoogd gehalte aan prolactine) kunnen veroorzaken. Prolactine bevordert bij de vrouw de ontwikkeling van borstklierweefsel en stimuleert de melkproductie. Hyperprolactinemie kan resulteren in onvruchtbaarheid bij zowel vrouwen als mannen en kan leiden tot een vertraagde intrede van de puberteit.^{5, 7, 14}

7.18.2. Osteoporose

Gezien het feit dat melatonine ook een interactie zou kunnen aangaan met oestrogeen receptoren, is het mogelijk dat een chronische therapie met melatonine de oestrogene werking in het bot belemmert. Dit kan resulteren in een verhoogde kans op osteoporose.^{5, 52}

7.18.3. Glucose metabolisme

Melatonine heeft mogelijk een effect op het glucose metabolisme: antihyperglycemisch effect (hyperglycemie = sterk verhoogd glucose gehalte in het bloed). Het wordt daarom aangeraden om het glucose gehalte van diabetes patiënten in de gaten te houden tijdens het gebruik van melatonine.⁴³

7.18.4. Metabolieten

Bepaalde metabolieten (afbraakproducten) van melatonine zouden bijwerkingen kunnen veroorzaken. In de literatuur is een aantal effecten van melatonine-metabolieten beschreven:

N-acetyl-5-methoxy-kynurenamine (AMK) is een remmer van de prostaglandine synthese en kan de werking van diazepam blokkeren. Een remming van de prostaglandine synthese kan ook het stollingsproces beïnvloeden, waardoor trombose kan ontstaan.^{5, 43} N-acetyl-2-formyl-5-methoxy-kynurenamine (AFMK), een andere metaboliet van melatonine, is in staat om de seksuele ontwikkeling te onderdrukken. Vooral nog is dit alleen nog maar aangetoond in diermodellen.^{5, 43}

Omdat tryptofaan een van de uitgangsstoffen is bij de synthese van melatonine, is ook het metabolisme van tryptofaan interessant. Een van de metabolieten, kynurenine, kan convulsies (stuipen) veroorzaken. Een andere metaboliet, quinolinezuur, is in hoge concentraties neurotoxisch.^{5, 43}

7.18.5. Beschadiging van het netvlies

Uit één onderzoek is gebleken dat een verhoogde melatonine spiegel, net als zeer fel licht, het netvlies van het oog zou kunnen beschadigen.⁴³ In de literatuur is één zo'n geval beschreven.⁵ Andere onderzoeken hebben dit nog niet bevestigd.

8. Co-medicatie

In de gevonden literatuur zijn geen interacties beschreven tussen (toegediend) melatonine en andere geneesmiddelen. Wel wordt in een aantal artikelen de effecten van bepaalde geneesmiddelen op de eigen melatonine productie beschreven. Deze effecten zullen hieronder besproken worden.

8.1. Antidepressiva

Eén persoon heeft het antidepressivum clomipramine gebruikt tezamen met melatonine. Deze persoon heeft aangegeven slecht te reageren op melatonine en is daarom gestopt. In de literatuur is beschreven dat het gebruik van bepaalde antidepressiva die de heropname van noradrenaline remmen, verhoogde melatonine spiegels kan veroorzaken.⁴⁸ Wellicht dat daarin een verklaring ligt voor de negatieve ervaringen van bovengenoemde respondent.

Uit sommige studies blijkt dat fluvoxamine, een SSRI (selective serotonin re-uptake inhibitor), de eliminatie (uitscheiding) van melatonine remt en daarmee de concentratie melatonine in het lichaam verhoogt.⁶⁷ Een andere studie beschrijft juist een remming van de afgifte van melatonine bij fluoxetine (Prozac®), ook een SSRI.⁶⁸ Het precieze werkingsmechanisme of wat het effect is van andere SSRI's is niet bekend. Niemand van de respondenten heeft een SSRI gelijktijdig met melatonine gebruikt.

8.2. Benzodiazepinen

Voorbeelden van benzodiazepinen die als slaapmiddel zijn geregistreerd, zijn: diazepam, flurazepam, lorazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, temazepam en triazolam. Sommige benzodiazepinen worden ook als anxiolyticum (tegen angst), antiepilepticum of als antipsychoticum gebruikt.⁶⁹ Negen personen uit de enquête hebben gelijktijdig met melatonine een benzodiazepine gebruikt (2x diazepam, temazepam, zolpidem en 1x nitrazepam, rivotril, oxazepam).

Benzodiazepinen hebben een remmende werking op de synthese van melatonine. Aangezien veel patiënten met een verstoord slaap-waakritme al gedurende langere tijd benzodiazepinen gebruiken, zou dit de klachten kunnen verergeren. Patiënten komen dan in een vicieuze cirkel terecht.^{34, 35, 60}

8.3. Bètablokkers

Bètablokkers worden gebruikt bij bepaalde hartaandoeningen en bij astma. Eén persoon uit de enquête (CVS en FM) had als co-medicatie een bètablokker. Deze persoon gebruikte gedurende 3 maanden dagelijks 4 mg melatonine en ondervond vele bijwerkingen (voornamelijk een verergering van de pijn in spieren en gewrichten). Na stopzetting van het melatonine gebruik heeft het lange tijd geduurd (langer dan 4 week) voordat de klachten afnamen tot het oude niveau.

In de literatuur is beschreven dat bètablokkers de natuurlijke melatonine afgifte doen verminderen.^{5, 34, 35, 60, 70} Dit zou het optreden van slaapstoornissen als bijwerking van bètablokkers kunnen verklaren. Het is nog niet aangetoond of een therapie met melatonine deze bijwerking kan verminderen.⁷⁰ Het lijkt onwaarschijnlijk dat de bijwerkingen bij de persoon uit de enquête veroorzaakt zijn door co-medicatie met de bètablokker.

8.4. Niet steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's)

In de literatuur wordt beschreven dat NSAID's (non-steroidal anti-inflammatory drugs), ook wel prostaglandinesynthetaseremmers, de afgifte van melatonine kunnen onderdrukken en de slaap kunnen verstoren.^{5, 60, 71} Voorbeelden van NSAID's zijn: aspirine, ibuprofen en diclofenac. Vier personen uit de enquête gebruikten naast melatonine ook een NSAID (aspirine, ibuprofen, diclofenac en meloxicam). Drie van de vier gaven aan dat hun gezondheid daardoor verbeterde en nog steeds melatonine te gebruiken.

8.5. Antipsychotica

In één artikel wordt beschreven dat chloorpromazine de uitscheiding van melatonine vertraagd.¹⁴ Het gebruik van chloorpromazine samen met melatonine lijkt daarom niet verstandig. Dit wordt echter niet bevestigd in andere artikelen. Niemand van de ondervraagden heeft tegelijk met melatonine antipsychotica gebruikt.

8.6. Overige geneesmiddelen

Over de invloed van andere geneesmiddelen op de melatonine productie in het lichaam is niets gevonden.

9. Effectiviteit en veiligheid van melatonine

Verschillende factoren kunnen van invloed zijn op de effectiviteit en veiligheid van melatonine. Hieronder worden er een aantal besproken.

9.1. Tijdstip van inname

Het tijdstip van inname lijkt erg belangrijk te zijn voor een positief effect. Sommige onderzoekers beweren dat melatonine het meeste effect heeft op het verschuiven van het slaap-waakritme, als het wordt ingenomen 5 uur voordat de eigen melatonine productie op gang komt. Dit tijdstip kan dus per persoon sterk verschillen.³⁵ Bij jetlag en ploegendiensten moet melatonine juist vlak voor het slapen gaan ingenomen worden.⁵⁴

In een onderzoek uit de Lancet is gekeken naar de effecten van 5 mg melatonine wanneer het 8 uur voor het slapen gaan wordt toegediend bij 10 gezonde personen. Bij de meeste personen werd het slaap-waakritme ernstig verstoord. Na inname van een placebo gebeurde er niets. Uit dit onderzoek blijkt dus dat melatonine invloed heeft op het slaap-waakritme, maar ook dat het innemen van melatonine op een verkeerd tijdstip, ongewenste effecten teweeg kan brengen.⁷² Ook uit ander onderzoek blijkt dat wanneer melatonine op een verkeerd tijdstip wordt ingenomen het slaap-waakritme ontregeld kan raken en dat hypnotische effecten zich op ongunstige tijden kunnen voordoen.^{5, 13, 73}

Uit de gegevens van de enquête blijkt dat er grote verschillen bestaan in het tijdstip van inname en dat er geen rechtstreeks verband lijkt te zijn tussen tijdstip van inname en de effectiviteit (tabel 6). Op elk tijdstip van inname lijkt ongeveer de helft van de gebruikers positief te reageren. Uitschieter is het tijdstip waarbij melatonine 1 uur voor het slapen gaan werd ingenomen. In deze groep gaf 86% aan een verbetering van de slaap te merken. Dat het innemen van melatonine daadwerkelijk 5 uur voor de eigen productie moet plaatsvinden wordt door deze resultaten dus niet bevestigd. Daar moet bij vermeld worden dat in de enquête werd niet gevraagd naar het tijdstip waarop de eigen melatonine productie op gang komt. Ook werd niet gevraagd naar het precieze tijdstip van inslapen. Bovendien kan het begin van de eigen melatonine productie verschuiven, na een tijdlang melatonine gebruikt te hebben.

9.2. Dosering

De gegevens uit de enquête laten geen eenduidige relatie zien tussen de dosering en de werking en/of bijwerkingen van melatonine (tabel 6). Een verbetering van de slaap werd al bij een dagdosering van 0,1 mg gemeld, terwijl een dosis van 5 mg geen effect had. Daarbij moet wel worden aangetekend dat een dosering boven de 1 mg de plasmaconcentratie van melatonine al ruim boven de natuurlijke plasmaconcentratie laat stijgen.⁵

Bijwerkingen deden zich ook bij verschillende doseringen voor. Bij een dosering van 0,2 mg per dag werd een verslechtering van vele CVS symptomen genoemd, terwijl bij een dosering van 12 mg per dag geen bijwerkingen voorkwamen (deze persoon gebruikte melatonine overigens vanwege onregelmatige diensten en was verder gezond). Bij een dosering van 25 mg per dag werd alleen hevig dromen genoemd (FM patiënt). Twee personen uit de enquête hebben aangegeven geen verschil te merken in effectiviteit bij een hoge en een lage dosering. Twee personen, die gestopt zijn met melatonine vanwege het optreden van verschillende bijwerkingen, zijn later weer gestart met een lagere dosering en hadden toen veel betere ervaringen. In deze gevallen lijkt de effectiviteit en de veiligheid van melatonine wel dosisafhankelijk.

In de literatuur is weinig bekend over de 'juiste' dosering. De meeste studies hebben gekeken naar de effecten van melatonine bij één dosering.⁷³ Uit een aantal studies blijken hogere doseringen vaak niet effectiever dan lagere doseringen.^{54, 73} Verder zijn bijna alle studies gericht op de 'positieve' effecten van melatonine bij één

bepaalde dosering. Hierdoor is er vrijwel geen informatie over het optreden van bijwerkingen in relatie tot de dosering. Het gebrek aan dit soort onderzoek kan leiden tot speculaties en tegenstrijdigheden. Bovendien zou informatie over dosisafhankelijkheid meer informatie kunnen geven over de werkingsmechanismen van melatonine.

Tot nu toe lijkt het erop dat door grote individuele verschillen in biologische beschikbaarheid (absorptie, opnamesnelheid en metabolisme) de juiste dosering per persoon sterk kan verschillen. Mogelijk speelt ook het ziektebeeld of de reden van gebruik hierbij een rol. Bij patiënten met kanker worden vaak hoge doseringen gebruikt (>10 mg). Uit laboratorium- en dierproeven is gebleken dat melatonine in staat is om cytostatisch (remming van tumorgroei) te werken in (hoge) dosering.^{2,5,11, 50} Hier is waarschijnlijk sprake van een ander metabolisme dan bij CVS patiënten.

9.3. Verslaving en gewenning

In de literatuur is niets geschreven over een mogelijk verslavend effect van melatonine. Aangezien melatonine een lichaamseigen stof is, lijkt dit ook niet aannemelijk. Voor veel mensen is melatonine wellicht onmisbaar omdat het bijdraagt aan een goede nachtrust. Ook treden er geen ontwenningsverschijnselen op bij het acut staken van de therapie.

Één persoon uit de enquête had het idee, dat de effectiviteit van melatonine na verloop van tijd afneemt. Wellicht gaat het lichaam door toediening van melatonine na verloop van tijd meer enzymen aanmaken die melatonine afbreken. In de literatuur is hierover echter niets te vinden. Ook andere factoren (bijvoorbeeld spanningen of stress) zouden een vermindering van de effectiviteit kunnen verklaren.

9.4. Grote individuele verschillen

Zoals al eerder genoemd is, zouden grote variaties in de biologische beschikbaarheid (3 tot 76%) kunnen verklaren waarom melatonine bij sommige personen meer effect heeft dan bij anderen. Uit een overzicht van studies is gebleken dat afhankelijk van de dosis, het tijdstip van toediening en de orale toedieningsvorm, de plasmaconcentratie en de eliminatietijd van melatonine sterk kunnen variëren per persoon.⁴³ Ook kan de leeftijd of het gebruik van co-medicatie van invloed zijn op de absorptie, de distributie (verdeling over het lichaam) en het metabolisme.¹⁴ Dit betekent dat de effectieve dosering per persoon sterk kan verschillen.

9.5. Toedieningsvorm

Uit de enquête blijkt dat de toedieningsvorm niet veel invloed heeft op de effectiviteit (of de veiligheid) van melatonine. Zowel met de tabletten als met de capsules zijn de ervaringen verschillend.

Één persoon in de enquête heeft aangegeven dat het gebruik van capsules beter beviel dan het gebruik van tabletten met dezelfde dosering. Het is mogelijk dat bepaalde hulpstoffen in de tablet slecht verdragen worden. Ook zijn er gevallen bekend waarbij de capsules minder goed verdragen worden, maar dit zou te maken kunnen hebben met het feit dat bepaalde capsules gemaakt worden van dierlijke eiwitten. Hiervoor kunnen sommige mensen allergisch zijn.³⁶

9.6. Vervuilingen

Uit enkele Amerikaanse artikelen blijkt dat sommige vrij verkrijgbare melatonine producten (uit de VS) vervuilingen kunnen bevatten (0,1–0,5%). Of deze vervuilingen ook echt bijwerkingen kunnen veroorzaken is niet aangetoond.^{3, 74}

Uit een analyse van een aantal melatoninepreparaten bleek dat gevonden vervuilingen voornamelijk aan melatonine gerelateerde stoffen zijn die tijdens het productieproces ontstaan. Een van de aangetoonde vervuilingen komt overeen met de vervuiling die heeft geleid tot het zogenaamde tryptofaanschandaal. In de jaren 80 werd in de VS tryptofaan op grote schaal gebruikt als natuurlijke slaapbevorderaar. In 1989 was er een uitbraak van het zogenaamde eosinofiel myalgisch syndroom (EMS), een invaliderende spierziekte, waarbij meer dan 1500 mensen werden getroffen en tenminste 37 mensen overleden. Uit onderzoek bleek dat een vervuilde serie tryptofaanpreparaten verantwoordelijk was voor deze uitbraak en dan met name 1 specifieke vervuiling. Een analoge vervuiling is dus aangetroffen in de onderzocht melatoninepreparaten. De auteurs spreken hun zorg hierover uit maar geven wel aan dat de tryptofaandoseringen (3-15g/dag) die geleid hebben tot EMS vele malen hoger waren dan de melatoninedosering (5mg/dag).^{58,78}

10. Contra-indicaties

Een contra-indicatie is een ziekte, aandoening of toestand waarbij een bepaald (genees)middel (in dit geval melatonine) beter niet gebruikt kan worden. Enkele contra-indicaties worden in de literatuur genoemd.

10.1. Auto-immuunziekten

Een auto-immuunziekte is een ziekte waarbij het immuunsysteem tegen het eigen lichaam is gericht. Omdat melatonine het immuunsysteem zou kunnen versterken/stimuleren, is melatonine voor mensen met een auto-immuunziekte dus geen geschikte therapie. Activatie van het immuunsysteem verhoogt de afgifte van helper T cel cytokines, zoals interferon, interleukine-2 en opioide cytokines. Deze cytokines stimuleren het immuunsysteem en uit sommige studies blijkt dat hierdoor o.a. tumorgroei kan worden tegengegaan.^{5, 11,43, 58}

Voorbeelden van een auto-immuunziekte zijn: reumatoïde artritis en immuunkankers zoals lymfeklierkanker en leukemie.⁵⁸

10.2. Melatonine tijdens en na de zwangerschap

Melatoninegebruik wordt afgeraden tijdens zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding, omdat de effecten op de foetus of de baby nog onvoldoende bekend zijn. Mogelijk zou melatonine de ontwikkeling van de circadiaanse ritmes bij de foetus of het pasgeboren kind kunnen verstoren.^{5,20}

De invloed van melatonine op het hormonale stelsel is ook nog niet helemaal duidelijk (zie ook hoofdstuk 7: verstoorde menstruatiecyclus).

10.3. Lever- en nierziekten

Omdat de lever voor een belangrijk deel bijdraagt aan de eliminatie van melatonine, wordt het gebruik van melatonine bij personen met een leverziekte, zoals levercirrose, afgeraden. Wanneer melatonine niet voldoende wordt afgebroken kan het langere tijd in hoge concentraties in het lichaam aanwezig blijven en mogelijk nadelige gevolgen hebben. Hetzelfde kan gelden voor een slechte nierwerking. Bij een slechte uitscheiding blijft melatonine langere tijd in het lichaam.^{6,14}

11. Discussie en conclusie

In de vorige hoofdstukken zijn de verschillende effecten (zowel positief als negatief) van melatonine beschreven, zoals die in de enquête en de literatuur naar voren kwamen.

Wat betekenen de resultaten van de enquête nu? De enquête is een inventarisatie en laat zien dat er naast positieve ervaringen ook negatieve ervaringen zijn met het gebruik van melatonine, en dat deze ervaringen zeer uiteenlopend zijn. Wel is het moeilijk te achterhalen of de klachten die gemeld zijn, ook echt het gevolg zijn van het gebruik van melatonine. De klachten kunnen immers ook het gevolg zijn van de ziekte of aandoening, waarvoor melatonine wordt gebruikt. Daarom en ook vanwege de populatie ondervraagden (een relatief klein aantal en wellicht niet representatief voor de gebruikersgroep) moet terughoudend worden omgegaan met de uitkomsten.

11.1. Positieve effecten van melatonine

Uit de enquête blijkt dat de positieve effecten van een melatonine vooral betrekking hebben op het inslapen. Dit sluit aan bij de belangrijkste functie van melatonine in het lichaam, namelijk het reguleren of het synchroniseren van verschillende circadiaanse ritmes, zoals het slaap-waakritme. Melatonine lijkt inderdaad te werken als een tijdaangevend hormoon dat in staat is de zogenaamde slaapproort te openen.

Uit de literatuurstudie blijkt dat er maar één specifiek onderzoek is gedaan naar de effecten van melatonine bij CVS patiënten.⁷⁷ Daar komt bij dat de oorzaken en de pathologie van het chronische vermoeidheidssyndroom nog altijd onduidelijk zijn. Het verklaren van de eventuele positieve of negatieve effecten van melatonine is daardoor erg moeilijk. Wel zijn er enkele studies verschenen die het melatonine gehalte in het bloed en speeksel van CVS patiënten hebben bepaald. De uitkomsten verschillen. Er is in ieder geval geen verlaagde melatonine productie gevonden bij CVS patiënten. Van de 28 CVS patiënten uit de enquête gaven er 15 aan dat de slaap verbeterde (53,6%). Van deze 15 waren er 3 met alleen CVS.

Melatonine blijkt een duidelijk effect te hebben bij DSPS patiënten. Bij deze patiënten is de eigen melatonine productie vertraagd. Verschillende studies tonen aan dat melatonine het tijdstip van inslapen kan vervroegen en de kwaliteit van de slaap kan verbeteren. Ook uit de enquête blijkt dat een meerderheid (68,8%) van de patiënten met (onder meer) DSPS baat heeft bij het gebruik van melatonine. Van de 4 patiënten met alleen DSPS (dus zonder CVS en/of FM), heeft zelfs iedereen aangegeven dat de slaap verbeterde.

Het effect op fibromyalgie is nog onvoldoende onderzocht. Uit de enquête blijkt dat vooral de kwaliteit van de slaap verbeterde bij patiënten met (onder meer) FM. Dit was het geval bij 10 van de 13 FM patiënten (76,9%). Eén persoon heeft als positief effect een verbetering van één van de fibromyalgie klachten, de (spier)pijn, genoemd.

Bij jetlag en ploegendiensten lijkt melatonine het slaap-waakritme sneller te kunnen aanpassen aan de gewenste tijden. Eén persoon uit de enquête heeft aangegeven melatonine te gebruiken voor onregelmatige diensten. Melatonine bleek het inslapen te vergemakkelijken en de kwaliteit van de slaap te verbeteren.

Melatonine is geen slaappmiddel. Ook is niet aangetoond dat de slaapprobouw door melatonine wordt beïnvloed. Desondanks heeft melatonine bij 28 respondenten, ook zonder DSPS, er toe heeft geleid dat ze een positiever oordeel over hun slaap geven. Verder zijn positieve effecten gemeld als dieper en langer slapen. Bij gezonde proefpersonen is een hypnotisch effect van melatonine waargenomen. Een en ander zou erop kunnen wijzen dat melatonine meer doet dan alleen het slaap-waakritme verschuiven.

Of het gebruik van melatonine nuttig kan zijn bij cachexie, kanker en hoofdpijnaanvallen, zal toekomstig onderzoek verder moeten uitwijzen. Vooralsnog zijn er geen bewijzen gevonden dat melatonine zou helpen tegen veroudering, bij het voorkomen van ziekten, bij het verminderen van spanningen of bij het verbeteren van het seksleven.

11.2. Negatieve effecten (bijwerkingen) van melatonine

Over bijwerkingen van melatonine is niet veel geschreven in de literatuur. Er kan geconcludeerd worden dat er geen specifiek onderzoek is gedaan naar bijwerkingen. Goed onderzoek ontbreekt, omdat melatonine een relatief goedkoop middel is, waar geen patent op rust, en dus commercieel gezien niet interessant is. Vrijwel alle onderzoeken zijn gericht op de positieve effecten, waarbij de bijwerkingenregistraties vrij mager zijn. Ook in placebo gecontroleerde onderzoeken naar de effecten van melatonine toediening wordt nauwelijks ingegaan op de gemelde bijwerkingen. Hierdoor is niet altijd mogelijk om de gemelde bijwerkingen in de enquête aan de hand van de bekende literatuur te staven en/of te verklaren. Ook de resultaten uit de enquête moeten met terughoudendheid geïnterpreteerd worden. De klachten zouden namelijk ook het gevolg kunnen zijn van de ziekte of aandoening, waarvoor melatonine wordt gebruikt of een combinatie van beide. Ook kunnen sommige klachten ontstaan door het optreden van een andere ziekte of het gebruik van andere medicijnen. Uit de enquête blijkt dat meer dan de helft (57,8%) van de deelnemers heeft aangegeven dat naast de aandoening waarvoor melatonine wordt gebruikt, ook een andere ziekte of aandoening aanwezig was. Tweederde van de deelnemers gebruikten naast melatonine ook gelijktijdig andere geneesmiddelen. Er is echter geen verband te ontdekken tussen het optreden van bijwerkingen en het gebruik van co-medicatie of het aanwezig zijn van een andere ziekte. Over de invloed van co-medicatie op de effecten van toegediend melatonine is vrijwel niets bekend in de literatuur. Bepaalde geneesmiddelen blijken wel de eigen melatonine productie te kunnen beïnvloeden. Uit de enquête blijkt verder dat de gemelde bijwerkingen zeer uiteenlopend zijn (zie tabel 8). Bij 9 personen (waarvan 6 met onder meer CVS) was door gebruik van melatonine de algehele gezondheid duidelijk verslechterd.

Er is dus nog veel onduidelijk over mogelijke bijwerkingen bij het gebruik van melatonine. Goede placebo gecontroleerde onderzoeken zijn daarom noodzakelijk. In hoofdstuk 7 is geprobeerd om voor zoveel mogelijk bijwerkingen, die in de enquête en de literatuur zijn genoemd, een mogelijke verklaring te geven. Echter, duidelijke werkingsmechanismen zijn niet bekend. Ook de blijvende verslechtering (voornamelijk spierslapte en symptomen van CVS) bij een klein aantal personen kan niet worden verklaard. Overigens geldt hier ook dat deze klachten evengoed te maken zouden kunnen hebben met het onderliggende ziektebeeld als met het gebruik van melatonine of een combinatie van beide.

11.3. Andere oorzaken voor de negatieve effecten?

Sommige bijwerkingen lijken te maken te hebben met de natuurlijke werking van melatonine. Echter, bij veel personen doen deze effecten zich op ongunstige tijden voor (bijvoorbeeld te vroeg op de avond of overdag), waardoor ze als bijwerkingen ervaren worden. De dosering en het tijdstip van inname zouden factoren kunnen zijn die mede het effect van melatonine kunnen beïnvloeden. Een langzame opname of een slechte afbraak van melatonine zou kunnen resulteren in een te hoge dosering overdag. Daarnaast blijkt uit een aantal onderzoeken dat het toedienen van melatonine op een verkeerd tijdstip, het slaap-waakritme en andere biologische ritmen ernstig zou kunnen ontregelen, waardoor ook bijwerkingen kunnen optreden. Een aantal van de genoemde klachten in de enquête lijken bij bovenstaande mogelijke oorzaken aan te sluiten (hypnotische klachten, vaak of moeilijk wakker worden, hoofdstuk 7). In verband met het juiste tijdstip van toediening lijkt daarom belangrijk om te weten hoe de eigen melatonine afgifte verloopt. In veel onderzoeken naar de effectiviteit van melatonine is niet gekeken naar het verloop van de melatonine concentraties bij de proefpersonen voor aanvang van het experiment. Dit houdt in dat iemand, waarbij de eigen melatonine afgifte 1 uur is vertraagd, evenveel uren voor dat tijdstip moet beginnen met het slikken van melatonine, als iemand waarbij de eigen melatonineafgifte bijvoorbeeld 4 uur is vertraagd. Daarnaast verschilt het tijdstip van inname ook per onderzoek: bij DSPS 5 uur voor de eigen melatonineproductie op gang komt, bij jetlag en ploegendiensten "gewoon" vlak voor het slapen

gaan.^{7,35,54} Een en ander zou de uitkomsten van deze onderzoeken kunnen vertekenen. Het bepalen van het juiste tijdstip van inname blijft dus erg moeilijk, temeer omdat ook de individuele opnamesnelheid daarbij een rol speelt. In de literatuur zijn weinig studies gevonden die dit specifiek hebben onderzocht.

Van evengroot belang is de invloed die de dosering zou kunnen hebben op de veiligheid van melatonine. Door de personen uit de enquête zijn verschillende doseringen gebruikt. Bij een dosering van 0,2 mg per dag werd een verslechtering van vele CVS symptomen genoemd, terwijl een andere CVS patiënt bij een dosering van 3 mg per dag geen bijwerkingen meldde. Bij twee personen leek de effectiviteit dosisafhankelijk. Het lijkt erop dat door grote individuele verschillen in biologische beschikbaarheid (absorptie, metabolisme) en uitscheiding, de juiste dosering per persoon sterk kan verschillen. Kennis over de eigen biologische beschikbaarheid en uitscheiding lijkt daarom ook gewenst. Tot op heden is er nog geen onderzoek gedaan naar melatonine gebruik, waarbij met deze individuele verschillen rekening is gehouden. In de meeste onderzoeken wordt gebruik gemaakt van één dosering (meestal 5 mg melatonine per dag). Ook over de effecten van hoge doseringen op de lange termijn is niets bekend.

In de enquête is ook gekeken of de duur van de ziekte, de mate van vermoeidheid, de leeftijd en het geslacht van invloed zouden kunnen zijn op de veiligheid en/of effectiviteit van melatonine. Dit blijkt op het eerste gezicht niet zo te zijn, maar door het kleine aantal ondervraagden met een grote variatie in gezondheidssituatie, kunnen hier geen conclusies getrokken worden.

11.4. Relatie ziektebeelden en reactie op melatonine?

Uit de resultaten van de enquête blijkt dat verschillende aandoeningen (CVS, DSPS en FM) op meerdere patiënten van toepassing zijn. Er bestaat veel overlap. Dit maakt het verklaren van de effecten en het begrijpen van werkingsmechanismen extra ingewikkeld.

Uit de enquête blijkt dat bij 16 van de 28 CVS patiënten het gebruik van melatonine het inslapen verbetert. Van deze 16 hebben 8 naast CVS ook DSPS. Voor het positieve effect van melatonine lijkt de aanwezigheid van DSPS bij CVS patiënten dus een belangrijke reden, maar ook een direct effect van melatonine op de slaap zelf lijkt niet ondenkbaar. Bij 12 van de 16 respondenten met (onder meer) DSPS verbeterde het inslapen. Negen daarvan gaven aan beter te slapen met melatonine. Van de 4 patiënten met alleen DSPS (dus zonder CVS en/of FM), heeft iedereen aangegeven beter in te slapen en dat de slaap is verbeterd. De vanuit de literatuur bekende invloed van melatonine op de regulatie van het slaap-waakritme blijkt uit deze resultaten. De respondent met alleen FM heeft ook aangegeven beter (in) te slapen met melatonine.

Van de respondenten zonder CVS heeft 75% aangegeven dat de slaap is verbeterd, tegenover 53,6% van de personen met CVS. Dit zou erop kunnen wijzen dat melatonine bij CVS of gecombineerde ziektebeelden met CVS minder goed aanslaat. Waarschijnlijk spelen bij CVS patiënten ook andere factoren een rol bij de slaapproblemen en de vermoeidheidsklachten. Opvallend is ook dat 6 van de 9 patiënten die hebben aangegeven verslechterd te zijn door het gebruik van melatonine, lijden aan (onder meer) CVS. Omdat bij CVS een verstoord immuunsysteem een rol lijkt te spelen en melatonine het immuunsysteem stimuleert zou in die richting wellicht een verklaring voor deze verslechtering gezocht kunnen worden. Hetzelfde geldt voor de chronische verslechtering van 4 van deze 6 respondenten.

Wat verder opviel uit de resultaten van de enquête was, dat personen die allergisch zijn iets slechter lijken 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. Wat hier de oorzaak van kan zijn is niet duidelijk. Het immuun systeem is bij mensen met allergieën extra geprikkeld. Melatonine stimuleert het immuunsysteem waardoor allergische mensen wellicht meer last van bijwerkingen hebben. Het is niet waarschijnlijk dat allergie voor bepaalde hulpstoffen in de tablet of voor de omhulsels van de capsules een rol speelt, daar een dergelijk specifieke allergie door geen van de respondenten is genoemd.

11.5. Aanbevelingen voor het gebruik van melatonine

Voor een goed gebruik van melatonine lijkt het belangrijk om te weten hoe de eigen melatonine afgifte eruit ziet. Dit kan bepaald worden in een onderzoek in bloed, speeksel of urine. Aan de hand van deze gegevens kan bepaald worden of de afgifte van melatonine is verstoord (vertraagd, vervroegd of misschien helemaal niet aanwezig) en of een therapie met melatonine nuttig kan zijn. Vervolgens moet bepaald worden wat het juiste tijdstip van inname is. Ook informatie over de eigen biologische beschikbaarheid (absorptie, metabolisme, lever/nierfunctie) lijkt gewenst. Dit is in de praktijk echter moeilijk eenvoudig te achterhalen. Het is daarom raadzaam met een lage dosering (0,1 mg) te beginnen en deze eventueel rustig op te bouwen tot het gewenste effect is bereikt.

Vooraf bij personen met een verschoven slaap-waakritme kan een therapie met melatonine zinvol zijn. Het is belangrijk om hierin begeleid te worden door een ter zake kundige arts.

Ook is het belangrijk om op de hoogte te zijn van de werking van melatonine en de mogelijke bijwerkingen. Over het algemeen wordt melatonine goed verdragen en geeft het weinig bijwerkingen, maar het is belangrijk om te weten dat verkeerd gebruik de natuurlijke werking van melatonine kan laten omslaan in vervelende bijwerkingen. Daarnaast is het belangrijk om aan de arts door te geven welke geneesmiddelen verder gebruikt worden. Er zijn namelijk geneesmiddelen die het natuurlijke slaap-waakritme kunnen verstoren of de werkzaamheid van melatonine beïnvloeden.

Het gebruik van melatonine wordt afgeraden aan zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, mensen met lever/nierziekten, mensen met auto-immuunziekten of mensen die overgevoelig zijn voor één van de componenten van de tablet of de capsule.

11.6. Conclusie

Melatonine is een niet-geregistreerd geneesmiddel. In de populaire literatuur worden verschillende effecten toegeschreven aan melatonine: het zou helpen tegen veroudering, het voorkomt ziekten, het gaat spanningen tegen en verbetert het seksleven. Voor deze effecten is het bewijs echter nog niet geleverd.

Dat melatonine een belangrijke rol speelt bij de regulering van biologische ritmen en de slaap is vrijwel zeker. In welke mate staat nog niet helemaal vast. Hoewel er de laatste jaren steeds meer duidelijkheid is gekomen in de farmacologie en het werkingsmechanisme van melatonine, is het 'hele plaatje' nog lang niet compleet. Er is weinig onderzoek gedaan naar mogelijke bijwerkingen of het toedienen van melatonine op verkeerde tijdstippen. Ook de effecten op de lange termijn zijn nog onvoldoende onderzocht. Het is onduidelijk wat de gevolgen kunnen zijn bij chronisch melatonine gebruik. Is het mogelijk dat de gebruiker afhankelijk wordt van het hormoon? Zou de natuurlijke productie na een tijd onderdrukt of juist versterkt kunnen worden? Kan een langdurige gebruiker permanente (neuropsychische) schade lijden? Wat zijn de precieze contra-indicaties? En hoe zit het precies met de biologische beschikbaarheid?

Dit soort vragen zullen in toekomstig onderzoek beantwoord moeten worden om een zo veilig mogelijke therapie met melatonine te kunnen garanderen. Bovendien zullen gebruikers voldoende ingelicht moeten worden over het juiste gebruik, de werking en mogelijke bijwerkingen van melatonine. Dit gebeurt op dit moment nog onvoldoende.

De resultaten van de enquête geven een overzicht van de (bij)werkingen van een specifiek groep gebruikers. Daaruit blijkt dat de individuele uitgangspositie een grote rol speelt bij de ervaringen. De opname en uitscheiding van melatonine kunnen sterk verschillen van persoon tot persoon, de ziektebeelden lopen erg uiteen en de interactie tussen de ziektebeelden en het melatoninegebruik zijn niet bekend. Daar komt bij dat veel personen melatonine al langere tijd geleden hebben gebruikt. Duidelijk is wel dat melatonine niet voor iedereen met slaapproblemen de oplossing is. Het onderzoek naar bijwerkingen, vooral ook bij langdurig gebruik, is nog lang niet afgerond. Mogelijk kunnen de uitkomsten van deze enquête bijdragen aan gericht onderzoek naar bijwerkingen in de toekomst.

Literatuur

- 1 www.melatonin.nl. Melatonine. April 2002
- 2 Drijfhout WJ. *Melatonin on-line: development of trans pineal microdialysis and its application in pharmacological and chronobiological studies*. 1996. Proefschrift. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen
- 3 Sawin CT. *Physiology and clinical use of melatonin*. UpToDate 2000: <http://primarycare.medscape.com/>
- 4 Informatorium Medicamentorum 2001
- 5 Nagtegaal JE. *Pharmacological, chronobiological and clinical aspects of melatonin*. Proefschrift. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam
- 6 Nowak JZ, Zawilska JB. *Melatonin and its physiological and therapeutic properties*. Pharmacy World and Science 1998; 20(1): 18-27
- 7 Sanders DC, Chaturvedi AK, Hordinsky JR. *Melatonin: aeromedical, toxicopharmacological, and analytical aspects*. Journal of Analytical Toxicology 1999; 23: 159-65
- 8 Westerink BHC, Dijkstra D. *Het centraal zenuwstelsel*. 1999. Groningen: Universitair Centrum voor Farmacie
- 9 Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG. *Van spaghetti tot melatonine*. Pharmaceutisch Weekblad 2000; 135: 794-8
- 10 Zitman FG. *Slaapstoornissen*. Pharmaceutisch Weekblad 1997; 132: 1090-7
- 11 Brzezinski A. *Melatonin in humans*. New England journal of medicine 1997; 336: 186-95
- 12 Penev PD, Zee PC. *Melatonin: a clinical perspective*. Annals of neurology 1997; 42: 545-553
- 13 Enzlin M. *Slapen lijkt sleutel tot genezing*. Verpleegkunde Nieuws 2000; 23 maart: 24-27
- 14 Arendt J. *Safety of melatonin in long-term use*. Journal of biological rhythms 1997; 12(6): 673-81
- 15 www.fitnessnet.nl/ubb2/viewtopic.php?topicid=209. Fitnessnet Forum. April 2002
- 16 Menaker M. *Commentary: what does melatonin do and how does it do it?* Journal of biological rhythms 1997; 12(6): 532-4
- 17 Venema FJ. *Tomaten in de strijd geworpen*. Pharmaceutisch Weekblad 1997; 132: 467-8
- 18 Bouvy M. *Melatonine is een echt geneesmiddel*. Pharmaceutisch Weekblad 1996; 131: 154-5
- 19 Voorlichtingsfolder 'Melatonine'. Ziekenhuis Gelderse Vallei. 2001
- 20 Nagtegaal JE, Van Der Meer YG, Smits MG. *Melatonine*. Pharmaceutisch Weekblad 1996; 131: 546-9
- 21 Di W, Kadva A, Johnston A, et al. *Variable bioavailability of oral melatonin*. New England Journal of Medicine 1997; 336: 1028-9
- 22 DeMuro RL, Nafziger AN, Blask DE, et al. *The absolute bioavailability of oral melatonin*. Journal of clinical pharmacology 2000; 40(7): 781-4
- 23 Van Der Meer JWM. *Chronisch-vermoeidheidssyndroom*. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1997; 141(31): 1507-9
- 24 Folder ME-Stichting. *Chronisch vermoeidheidssyndroom*. 2002. Hilversum: ME-Stichting
- 25 Bleijenberg G, Bazelmans E, Prins J. *Chronisch vermoeidheidssyndroom*. 2001. Houtem/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum
- 26 www.mefonds.nl. ME-Fonds. April 2002
- 27 Dekker MJ, Romkes JAJ, Haveman LM. *Het chronisch-moeheidssyndroom/myalgische encefalomyelitis*. 1995. Groningen: Wetenschapswinkel Geneeskunde en Volksgezondheid
- 28 Swanink CMA. *Chronic Fatigue Syndrome: clinical, microbiological and immunological aspects*. 1996. Proefschrift. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen
- 29 Blondel-Hill E, Shafran SD. *Treatment of the chronic fatigue syndrome*. Drugs 1993; 46(4): 639-51
- 30 Holmes, et al. *Chronic fatigue syndrome: a working case definition*. Annals of internal medicine 1988; 108: 387-9

- 31 Van Doornen L. *Burnout en hormonen*. Algemeen Dagblad. 19 maart 1999.
www.xs4all.nl/~loutre/bo5seh.html. Juni 2002
- 32 Regestein QR, Monk TH. *Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects*. American journal of psychiatry 1995; 152(4): 602-8
- 33 Shibui K, Uchiyama M, Okawa M. *Melatonin rhythms in delayed sleep phase syndrome*. Journal of biological rhythms 1999; 14: 72-6
- 34 Nagtegaal JE, Smits MG, Van Der Meer YG. *Melatonine: de toepassing bij een verstoord waak-slaapritme*. Pharmaceutisch Weekblad 1994; 129: 859-61
- 35 Smits MG, Nagtegaal JE, Swart ACW. *Het synchroniseren van de biologische klok bij een verstoord slaap-waakritme*. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1996; 140(28): 1429-31
- 36 Gesprek met Ria van Rooij, verpleegkundige op de ME-poli bij Ziekenhuis Gelderse Vallei, Veenendaal, 24 juni 2002 (zie bijlage 1)
- 37 Kayumov L, Brown G, Jindal R, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome*. Psychosomatic Medicine 2001; 63: 40-8
- 38 Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, et al. *Circadian rhythms of women with fibromyalgia*. Journal of clinical endocrinology & metabolism 2001; 86: 1034-9
- 39 www.fibromyalgie.nl. Fibromyalgie. Juni 2002
- 40 www.fibromyalgie.nu. Fibromyalgie. Juni 2002
- 41 Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, et al. *Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome*. Journal of rheumatology 1999; 26: 2675-80
- 42 Press J, Phillip M, Neumann L, et al. *Normal melatonin levels in patients with fibromyalgia syndrome*. Journal of rheumatology 1998; 25: 551-5
- 43 Guardiola-Lemaître B. *Toxicology of melatonin*. Journal of Biological Rhythms 1997; 12(6): 697-706
- 44 Puccio M, Nathanson L. *The cancer cachexia syndrome*. Seminars in oncology 1997; 24: 277-87
- 45 Mantovani G, Maccio A, Massa E. *Managing cancer-related anorexia/cachexia*. Drugs 2001; 61(4): 499-514
- 46 Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, et al. *Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance*. Physiology 1994; 91: 1824-8
- 47 Williams G, Pirmohamed J, Minors D, et al. *Dissociation of body-temperature and melatonin secretion circadian rhythms in patients with chronic fatigue syndrome*. Clinical Physiology 1996; 16(4): 327-37
- 48 Knook L, Kavelaars A, Sinnema G, et al. *High nocturnal melatonin in adolescents with chronic fatigue syndrome*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2000; 85: 3690-2
- 49 Van De Luit L, Van Der Meulen J, Cleophas TJM, et al. *Amplified amplitudes of circadian rhythms and nighttime hypotension in patients with chronic fatigue syndrome: improvement by inopamil but not by melatonin*. Angiology 1998; 49: 903-8
- 50 Natale DR, Sabrina WH. *Melatonin*. Clinical Toxicology Review 1997 (october); 20(1).
www.maripoisoncenter.com/ctr/9710melatonin.html. Juni 2002
- 51 Djeridane Y, Pitrosky B, Vivien-Roels B, et al. *Long-term daily melatonin infusion induces a large increase in N-acetyltransferase activity*. Journal of pineal research 2000; 29(2): 65-73
- 52 Weaver DR. *Reproductive safety of melatonin: a "wonder drug" to wonder about*. Journal of biological rhythms 1997; 12(6): 682-9
- 53 Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, et al. *The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study*. Clinical rheumatology 2000; 19(1): 9-13
- 54 Herxheimer A, Petrie KJ. *Melatonin for the prevention and treatment of jet lag (Cochrane Review)*. Cochrane Library 2002
- 55 Arendt J, Skene DJ, Middleton B. *Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work, and blindness*. Journal of biological rhythms 1997; 12(6): 604-617
- 56 Gagnon B, Bruera E. *A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer*. Drugs 1998; 55(5): 675-688

- 57 www.geocities.com/delayed_sleep/melatonin.html. Melatonin. April 2002
- 58 www.skepp.be/thema/melatonine.html. Melatonine, wondermolecule? April 2002
- 59 Dollins AB, Lynch HJ, Wurtman RJ, et al. *Effect of pharmacological daytime doses of melatonin on human mood and performance*. Psychopharmacology 1993; 112: 490-6
- 60 Garfinkel D, Zisapel N. *The use of melatonin for sleep*. Nutrition 1998; 14: 53-5
- 61 Bubenik GA. *Localization, physiological significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin*. Biological signals and receptors 2001; 10(6): 350-66
- 62 Kvetnoy IM, Ingel IE, Kvetnaia TV, et al. *Gastrointestinal melatonin: cellular identification and biological role*. Neuroendocrinology letters 2002; 23(2): 121-32
- 63 Wesseling H, Neef C, De Graeff PA, et al. *Algemene Farmacotherapie*. 1999. Houtem/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum
- 64 Richardson BA, Studier EH, Stallone JN, et al. *Effects of melatonin on water metabolism and renal function in male Syrian hamsters*. Journal of pineal research 1992; 13(2): 49-59
- 65 Luboshitzky R, Levi M, Shen-Orr Z. *Long-term melatonin administration does not alter pituitary-gonadal hormone secretion in normal men*. Human reproduction 2000; 15(1): 60-5
- 66 Doolen S, Krause DN, Dubocovich ML, et al. *Melatonin mediates two distinct responses in vascular smooth muscle*. European journal of pharmacology 1998; 345(1): 67-9
- 67 Hartter S, Grozinger M, Weigmann H, et al. *Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine coadministration*. Clinical pharmacology and therapeutics 2000; 67(1): 1-6
- 68 Childs PA, Rodin I, Martin NJ, et al. *Effect of fluoxetine on melatonin in patients with seasonal affective disorder and matched controls*. British journal of psychiatry 1995; 166(2): 196-8
- 69 Farmacotherapeutisch Kompas 2002
- 70 Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, et al. *Influence of beta-blockers on melatonin release*. European journal of clinical pharmacology 1999; 55: 111-5
- 71 Murphy PJ, Myers BL, Badia P. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans*. Physiology and behavior 1996; 59(1): 133-9
- 72 Middleton BA, Stone BM, Arendt J. *Melatonin and fragmented sleep patterns*. Lancet 1996; 348: 551-2
- 73 Roth T, Richardson G. *Commentary: Is melatonin administration an effective hypnotic?* Journal of biological rhythms 1997; 12(6): 666-9
- 74 Naylor S, Johnson KL, Williamson BL et al. *Structural characterization of contaminants in commercial preparations of melatonin by on-line HPLC-electrospray ionization-tandem mass spectrometry*. Adv.Exp.Med.Biol. 1999; 467:769-77
- 75 Vojdani A, Choppa PC, Lapp CW. *Downregulation of Rnase L inhibitor correlates with upregulation of interferoninduced proteins (2-5A synthetase and Rnase L) in patients with chronic immune dysfunction syndrome*. J.Clin. Lab. Immunolog. 1998; 50 (1): 1-16
- 76 Lamberg L. *Melatonin potentially useful but safety, efficacy remain uncertain*. JAMA 1996; 276 (13): 1011-1014.
- 77 Smits MG, van Rooy R, Nagtegaal JE. *Influence of melatonin on quality of life in patients with chronic fatigue and late melatonin onset*. Journal of Chronic Fatigue Syndrome 2002; (10 (3/4)): 25-35
- 78 Williamson BL, Tomlinson AJ et al. *Contaminants in commercial preparations of melatonin*. Mayo. Clin. Proc. 1997 (72):1094-1095
- 79 <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/117791.stm> Health Immune system blamed for Chronic Fatigue Syndrome . November 2002

Bijlagen

Bijlage 1: Interview Ria van Rooij

*Gesprek met Ria van Rooij, verpleegkundige op de ME-poli van Ziekenhuis Gelderse Vallei
Veenendaal, 24 juni 2002*

Verpleegkundige Ria van Rooij leed jarenlang aan een ernstige vorm van het chronisch vermoeidheidssyndroom. Na gebruik van melatonine genas zij verrassend snel en kon ze binnen een half jaar stoppen met de melatonine capsules. Nu runt ze op het spreekuurcentrum van het Ziekenhuis Gelderse Vallei in Veenendaal het verpleegkundig deel van de ME-poli.

In een gesprek heeft zij verteld over haar persoonlijke ervaring met melatonine en over de algemene ervaringen van melatonine-gebruikers van de ME-poli.

Het volgende is o.a. besproken:

- De gang van zaken op de ME-poli: het slaap-waakritme van patiënten wordt onderzocht via een EEG en de eigen melatonine productie (speekseltest). Alleen patiënten met een verschoven melatonine ritme worden behandeld.
- Werking van melatonine: openen van de 'slaapproort'; grote individuele verschillen; het gelijkstellen van de biologische klok
- Factoren die een negatieve invloed kunnen hebben op de werking van melatonine: stress (adrenaline); perfectionistische levensstijl; psychische afwijkingen; psychiatrische ziekten; sederende middelen; leverziekten; bèta-blokkers; geen tijd nemen voor het genezen van de vermoeidheid; ondervoeding; allergisch zijn voor capsules
- Oorzaken van een verschoven ritme: virusinfecties; stress; ADHD; angst; whiplash; alcohol; hormonale afwijkingen
- Bijwerkingen: vaak het gevolg van de natuurlijke werking van melatonine; sommige bijwerkingen zijn moeilijk te verklaren (bijvoorbeeld spierzwakte en duizeligheid)

Bijlage 2: Vragenlijst Melatonine

Instructie:

De meeste vragen zijn gesloten vragen. Dit betekent dat u het hokje kunt aankruisen dat het meest op u van toepassing is. Er zijn ook open vragen gebruikt in de vragenlijst. Bij deze vragen schrijft u het antwoord dat het meest op u van toepassing is op de open lijn. Verder is het belangrijk dat u steeds alle vragen invult. Lees de vraag altijd eerst aandachtig door voordat u een antwoord geeft.

De volgende vragen hebben betrekking op uw huidige gezondheid

1. Is het chronisch vermoeidheid syndroom (CVS) / myalgische encephalomyelitis (ME) op u van toepassing?
☐ nee: **ga verder met vraag 4**
☐ ja
Indien ja, hoe lang lijdt u al aan dit syndroom?
2. Is deze diagnose door een arts gesteld?
☐ ja
☐ nee
3. Is deze diagnose gesteld voordat u met melatonine begon?
☐ ja
☐ nee
4. Is het delayed sleep phase syndrome (DSPS) op u van toepassing?
= op een later tijdstip gemakkelijk in slaap vallen, bijvoorbeeld om 3 uur 's nachts, en 's morgens pas laat wakker, bijvoorbeeld om 11 uur, verder ongestoorde slaapopbouw
☐ nee: **ga verder met vraag 7**
☐ ja
Indien ja, hoe lang lijdt u al aan dit syndroom?
5. Is deze diagnose door een arts gesteld?
☐ ja
☐ nee
6. Is deze diagnose gesteld voordat u met melatonine begon?
☐ ja
☐ nee
7. Lijdt u aan Fibromyalgie (FM)?
☐ nee: **ga verder met vraag 10**
☐ ja
Indien ja, hoe lang lijdt u al aan deze ziekte?
8. Is deze diagnose door een arts gesteld?
☐ ja
☐ nee

9. Is deze diagnose gesteld voordat u met melatonine begon?

- ☐ ja
☐ nee

10. Lijdt u op dit moment aan een andere (chronische) ziekte/aandoening?

- ☐ ja
☐ nee

Zo ja, aan welke ziekte/aandoening lijdt u?

11. Lijdt u op dit moment aan leukemie?

- ☐ ja
☐ nee

12. Wat is op u van toepassing? (meerdere antwoorden zijn mogelijk)

- ☐ mijn ziekte is seizoensgebonden (er is verschil tussen zomer en winter)
☐ stress heeft een rol gespeeld bij het ziek worden
☐ een of meer virusinfecties hebben een rol gespeeld bij het ziek worden
☐ geen van bovenstaande stellingen

13. Bent u allergisch/overgevoelig?

- ☐ ja
☐ nee

Zo ja, waar bent u allergisch voor?

.....
.....

14. Hoe vaak drinkt u gemiddeld alcohol?

- ☐ nooit
☐ af en toe een aantal glazen tijdens weekend/feestjes/of iets dergelijks
☐ 1 glas per dag
☐ 2-4 glazen per dag
☐ 5 of meer glazen per dag

15. Rookt u?

- ☐ ja
☐ nee

16. Gebruikt u op dit moment medicijnen?

- ☐ ja
☐ nee

Zo ja, welke? Vul onderstaand schema in:

Naam geneesmiddel (zie verpakking):	Aantal mg (dosis):	Inname-schema:	Klacht:
bijvoorbeeld: diclofenac	50 mg	3 maal per dag 1 tablet	reuma
bijvoorbeeld: paracetamol		ongeveer 3 tabletten per week	hoofdpijn

17. Met behulp van onderstaande uitspraken willen wij een indruk krijgen van hoe u zich de laatste dagen voelt. Hoe meer u de uitspraak van toepassing vindt, hoe meer u het kruisje naar links, richting 'ja, dat klopt' kunt plaatsen. Sla geen uitspraken over en plaats telkens één kruisje bij iedere uitspraak. Er zijn geen foute antwoorden. Het gaat om uw eerste indruk.

Voorbeeld:

* Ik voel me ontspannen *

Wanneer u vindt dat het *helemaal niet* klopt dat u zich de laatste dagen ontspannen voelt, plaatst u een kruisje in het rechter hokje; dus zo:

Ja, dat klopt

				X
--	--	--	--	---

Nee, dat klopt niet

1	Ik voel me fit	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
2	Lichamelijk voel ik me tot weinig in staat	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
3	Ik zit vol activiteit	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
4	Ik heb zin om allerlei leuke dingen te gaan doen	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
5	Ik voel me moe	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
6	Ik vind dat ik veel doe op een dag	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
7	Als ik ergens mee bezig ben, kan ik mijn gedachten er goed bijhouden	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
8	Lichamelijk kan ik veel aan	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
9	Ik zie er tegen op om iets te doen	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
10	Ik vind dat ik weinig doe op een dag	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
11	Ik kan me goed concentreren	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
12	Ik voel me uitgerust	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
13	Het kost me moeite ergens mijn gedachten bij te houden	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
14	Lichamelijk voel ik me in een slechte conditie	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
15	Ik zit vol plannen	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
16	Ik ben gauw moe	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
17	Er komt weinig uit mijn handen	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
18	De zin om dingen te ondernemen ontbreekt mij	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
19	Mijn gedachten dwalen gemakkelijk af	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
20	Lichamelijk voel ik me in een uitstekende conditie	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet

De volgende vragen hebben betrekking op de 'aanschaf' van melatonine

18. Hoe bent u in aanraking gekomen met melatonine?

- ☐ via een arts
- ☐ via een vriend/vriendin/bekende/familie
- ☐ via internet
- ☐ anders, namelijk:

19. Wat is/was de reden van melatonine gebruik? Voor welke specifieke klachten gebruikt(e) u melatonine?

.....

.....

.....

.....

.....

20. Waar heeft u de melatonine gekocht?

- ☐ apotheek
- ☐ drogist
- ☐ internet
- ☐ anders, namelijk:

21. Gebruikt(e) u melatonine op recept?

- ☐ ja
- ☐ nee

De volgende vragen hebben betrekking op het gebruik van melatonine

22. Gebruikt u op dit moment melatonine?

- ☐ ja, vanaf

(graag zo gedetailleerd mogelijk, bijvoorbeeld:

vanaf 1 juli 2001 of anders

vanaf juli 2001 of anders

vanaf zomer 2001)

- ☐ nee

Zo nee, in welke periode heeft u melatonine gebruikt?

.....

.....

(graag zo gedetailleerd mogelijk, bijvoorbeeld:

1 juli 2001 t/m 12 december 2001 of anders

juli 2001 t/m december 2001 of anders

zomer 2001 t/m najaar 2001)

23. Welk(e) van onderstaande preparaten heeft u gebruikt/gebruikt u?

(u kunt meerdere preparaten aankruisen)

- ☐ Ultra Snooze[®], Kernpharm, tabletten, 2.5 mg
- ☐ Melatonine, Vital Cell Life, tabletten, 0.1 mg
- ☐ Melatonine, Vital Cell Life, capsules, 0.5 mg
- ☐ Melatonine, Vital Cell Life, tabletten, 1 mg TR
- ☐ Melatonine, Vital Cell Life, capsules, 3 mg
- ☐ Melatonine, Vital Cell Life, capsules, 5 mg
- ☐ Melatonine, Vital Cell Life, capsules, 10 mg
- ☐ Bio Melatonine Complex, Pharma Nord, zuigtabletten
- ☐ Optimax[®] Welterusten Complex, capsules pro-melatonine
- ☐ Melatomatine[®], Districare, tabletten
- ☐ Capsules van de apotheek zelf: aantal mg:
- ☐ Tabletten van de apotheek zelf: aantal mg:
- ☐ Weet niet: vul hieronder dan wel graag toedieningsvorm en aantal mg in
- ☐ Anders, namelijk:

.....
(graag naam op de verpakking, toedieningsvorm en aantal mg opschrijven,
bijvoorbeeld: Vital Cell Life, tabletten, 10 mg)

24. Hoeveel tabletten/capsules nam/neemt u per keer in?

.....
.....

25. Bent u steeds meer tabletten gaan gebruiken volgens een vast schema (opbouwschema)?

- ☐ ja
- ☐ nee

Zo ja, hoe zag dit opbouwschema eruit?

.....
.....
.....

26. Op welk tijdstip van de dag gebruikt(e) u melatonine?

- ☐ vlak voor het slapen gaan
- ☐ ongeveer een half uur voor het slapen gaan
- ☐ ongeveer 1 uur voor het slapen gaan
- ☐ ongeveer 2 uur voor het slapen gaan
- ☐ in de vroege avond
- ☐ overdag
- ☐ anders, namelijk:

27. Hoe vaak gebruikt(e) u melatonine?

- ☐ af en toe (als het nodig is)
- ☐ iedere dag
- ☐ meerdere keren op dezelfde dag

28. Indien op recept: heeft u het middel gebruikt zoals de arts het heeft voorgeschreven/geadviseerd?

☐ ja

☐ nee, want:

Het advies van de arts was (eventueel apotheek-etiket overnemen):

.....

29. Gebruikt(e) u nog andere medicijnen ten tijde van het melatonine-gebruik?

☐ ja

☐ nee

Zo ja, welke? Vul onderstaand schema in:

Naam geneesmiddel (zie verpakking):	Aantal mg (dosis):	Inname-schema:	Klacht:
bijvoorbeeld: diclofenac	50 mg	3 maal per dag 1 tablet	reuma
bijvoorbeeld: paracetamol		ongeveer 3 tabletten per week	hoofdpijn

30. Heeft u ten tijde van het melatonine-gebruik slaapmiddelen/kalmeringsmiddelen gebruikt?

☐ ja

☐ nee

Zo ja, welke?

.....

31. Bent u tegelijk met melatonine ook gestart met andere behandelingen? (zoals fysiotherapie, gesprekstherapie, etc)

☐ ja

☐ nee

Zo ja, wat voor behandeling(en)?

.....

De volgende vragen hebben betrekking op de effecten van melatonine

32. Hoe is in het algemeen uw gezondheidssituatie veranderd na gebruik van melatonine?

☐ verbeterd

☐ verslechterd

☐ geen verandering

33. Welke verbetering(en) is/zijn opgetreden?

.....
.....
.....
.....
.....

34. Welke verslechtering(en) is/zijn opgetreden?

.....
.....
.....
.....
.....

35. Is na gebruik van melatonine uw slaap-waakritme (slaappatroon) veranderd?

☐ ja

☐ nee

Zo ja, hoe is uw slaappatroon veranderd?

.....
.....
.....
.....

(bijvoorbeeld: ik val met melatonine eerder in slaap, maar ik word later wakker)

Nu volgt een aantal vragen over eventuele klachten (bijwerkingen) die u heeft ondervonden na het gebruik van melatonine

Invul-voorbeeld:

Voorbeeld 1:

3 dagen nadat u bent begonnen met melatonine kreeg u last van hoofdpijn,
na een week ging het over

Voorbeeld 2:

na ongeveer 2 weken nadat u bent begonnen met melatonine kreeg u last van spierpijn
na 2 weken ging het over

Voorbeeld 3:

nadat u bent begonnen met melatonine heeft u geen last van buikpijn gekregen
u hoeft nu niets in te vullen!

Voorbeeld 1, 2 en 3 moeten op de
volgende manier ingevuld
worden:

	Trad op binnen...				De bijwerking duurde ongeveer...				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Hoofdpijn	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐
Spierpijn	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☐
Buikpijn	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Indien u reeds gestopt bent met melatonine: **ga verder met vraag 45**

Indien u nog steeds melatonine gebruikt: **ga verder met vraag 36**

Indien u reeds gestopt bent met melatonine: **ga verder met vraag 45**

Indien u nog steeds melatonine gebruikt: **ga verder met vraag 36**

36. Heeft u door het gebruik van melatonine klachten bij het slapen ondervonden?

☐ ja

☐ nee: **ga verder met vraag 37**

☐ weet niet (meer): **ga verder met vraag 37**

Indien ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				De bijwerking duurde ongeveer...				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Nachtmerries	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Hevig dromen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Slapeloosheid	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Slaperigheid	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Oververmoeid gevoel	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Vaak wakker worden 's nachts	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Moeilijk in slaap vallen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Uitgeput/moeier wakker worden	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Volgende dag suf zijn	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Zweten tijdens de nacht	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Anders, namelijk:.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

37. Heeft u door het gebruik van melatonine last gekregen van uw maag-darmkanaal?

☐ ja

☐ nee: **ga verder met vraag 38**

☐ weet niet (meer): **ga verder met vraag 38**

Indien ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				De bijwerking duurde ongeveer...				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Maagzuur	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Buikpijn	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Obstipatie (verstopping)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Overgeven	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Diarree	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Anders, namelijk:.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

38. Zijn er door het gebruik van melatonine veranderingen in uw eetgedrag / klachten bij het eten opgetreden?

☐ ja

☐ nee: **ga verder met vraag 39**

☐ weet niet (meer): **ga verder met vraag 39**

Indien ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				De bijwerking duurde ongeveer...				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Hongergevoel	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Dorstgevoel	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Verminderde eetlust	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Overgeven	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Slikproblemen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Droge mond	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Anders, namelijk:.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

39. Heeft u door het gebruik van melatonine last gekregen van een of meerdere van onderstaande klachten? Zo ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				De bijwerking duurde ongeveer...				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Sufheid	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Verwardheid	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Duizeligheid	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Geheugenverlies	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gebrek aan energie	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vergeetachtigheid	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Verminderd reactievermogen	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Steken in de lever	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Misselijkheid	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Onrustig gevoel	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spierkrampen	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hoofdpijn	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sombere stemming	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Licht gevoel in het hoofd	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hersenen erg 'actief'	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Doezelig gevoel	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gezwellen benen	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Onrustige benen	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ademhalingsproblemen	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Daling lichaamstemperatuur	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Verstoorde menstruatiecyclus	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pijnlijke of gespannen borsten	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Haaruitval	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spierpijn	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spierslapte	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Epileptische aanvallen	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Verstoord hartritme	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperventilatie	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Griep-verschijnselen	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koorts	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Angstaanvallen	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tintelingen	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Verminderd gezichtsvermogen	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Roodheid/jeuk	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Uitslag	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Netelroos	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ontsteking van het neusslijmvlies	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anders, namelijk:.....	0	0	0	0	0	0	0	0	0

40. Bent u voor een of meerdere klachten die u ondervond naar een arts gegaan?

O ja

O nee

Zo ja, voor welke klacht(en)?

.....

.....

41. Welke klachten deden zich voornamelijk 's nachts voor?

.....

.....

.....

42. Welke klachten deden zich voornamelijk overdag voor?

.....

.....

.....

43. Welke klachten deden zich zowel 's nachts als overdag voor?

.....

.....

.....

44. Zijn er andere veranderingen geweest in uw levenspatroon in de tijd dat u met melatonine begon? (zoals nieuwe hobby, nieuw werk, verhuizing etc)

O ja

O nee

Zo ja, welke?

.....

.....

.....

GA VERDER MET VRAAG 54

45. Heeft u door het gebruik van melatonine klachten bij het slapen ondervonden?

- ☐ ja
☐ nee: **ga verder met vraag 46**
☐ weet niet (meer): **ga verder met vraag 46**
 Indien ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				Na het stoppen van melatonine, na hoelang had u geen last meer van de bijwerking?				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Nachtmerries	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Hevig dromen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Slapeloosheid	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Slaperigheid	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Oververmoeid gevoel	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Vaak wakker worden 's nachts	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Moeilijk in slaap vallen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Uitgeput/moeier wakker worden	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Volgende dag suf zijn	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Zweten tijdens de nacht	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Anders, namelijk:.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

46. Heeft u door het gebruik van melatonine last gekregen van uw maag-darmkanaal?

- ☐ ja
☐ nee: **ga verder met vraag 47**
☐ weet niet (meer): **ga verder met vraag 47**
 Indien ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				Na het stoppen van melatonine, na hoelang had u geen last meer van de bijwerking?				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Maagzuur	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Buikpijn	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Obstipatie (verstopping)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Overgeven	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Diarree	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Anders, namelijk:.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

47. Zijn er door het gebruik van melatonine veranderingen in uw eetgedrag / klachten bij het eten opgetreden?

☐ ja

☐ nee: **ga verder met vraag 48**

☐ weet niet (meer): **ga verder met vraag 48**

Indien ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				Na het stoppen van melatonine, na hoelang had u geen last meer van de bijwerking?				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Hongergevoel	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Dorstgevoel	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Verminderde eetlust	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Overgeven	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Slikproblemen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Droge mond	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Anders, namelijk:.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

48. Heeft u door het gebruik van melatonine last gekregen van een of meerdere van onderstaande klachten? Zo ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				Na het stoppen van melatonine, na hoelang had u geen last meer van de bijwerking?				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Sufheid	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Verwardheid	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Duizeligheid	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Geheugenverlies	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Vergeetachtigheid	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Verminderd reactievermogen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Steken in de lever	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Misselijkheid	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Spierkrampen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Hoofdpijn	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Sombere stemming	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Licht gevoel in het hoofd	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Hersenen erg 'actief'	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Doezelig gevoel	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Gezwellen benen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Onrustige benen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ademhalingsproblemen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Daling lichaamstemperatuur	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Verstoorde menstruatiecyclus	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Pijnlijke of gespannen borsten	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Haaruitval	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Spierpijn	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Spierslapte	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Epileptische aanvallen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Verstoord hartritme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Hyperventilatie	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Griep-verschijnselen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Koorts	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Angstaanvallen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tintelingen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Verminderd gezichtsvermogen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Roodheid/jeuk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Uitslag	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Netelroos	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ontsteking van het neusslijmvlies	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Anders, namelijk:.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

49. Bent u voor een of meerdere klachten die u ondervond naar een arts gegaan?

☐ ja

☐ nee

Zo ja, voor welke klacht(en)?

.....

.....

50. Welke klachten deden zich voornamelijk 's nachts voor?

.....

.....

.....

51. Welke klachten deden zich voornamelijk overdag voor?

.....

.....

.....

52. Welke klachten deden zich zowel 's nachts als overdag voor?

.....

.....

.....

53. Zijn er andere veranderingen geweest in uw levenspatroon in de tijd dat u met melatonine begon? (zoals nieuwe hobby, nieuw werk, verhuizing etc)

☐ ja

☐ nee

Zo ja, welke?

.....

.....

.....

Tot slot enkele algemene vragen

54. Wat is uw leeftijd?

..... jaar

55. Wat is uw geslacht?

☐ man

☐ vrouw

56. Wat is uw burgerlijke staat?

☐ gehuwd/samenwonend/lat

☐ alleenstaand/gescheiden/weduwe

☐ overig

57. Wat is uw hoogst voltooide opleiding?

- ☐ lagere school
- ☐ huishoudschool, ambachtsschool, lagere landbouwschool, lbo
- ☐ mavo, mulo, ulo
- ☐ havo
- ☐ vwo, atheneum, gymnasium
- ☐ mbo
- ☐ hbo, universiteit
- ☐ anders, namelijk:

58. Wat is momenteel het meest op u van toepassing (meerdere antwoorden zijn mogelijk)?

- ☐ ik doe betaald werk (fulltime)
- ☐ ik doe betaald werk (parttime)
- ☐ ik zoek betaald werk
- ☐ ik doe het huishouden
- ☐ ik doe vrijwilligerswerk
- ☐ ik studeer
- ☐ ik ben gepensioneerd/met vervroegd pensioen
- ☐ ik ben arbeidsongeschikt
- ☐ ik zit in de ziektewet
- ☐ anders, namelijk:

59. Indien u wilt kunt u hieronder aanvullende informatie over uw ervaringen met melatonine beschrijven:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Bijlage 3: Ruwe data

	Geslacht/leeftijd	Ziektebeeld	Dagdosering	Tijdstip inname tot slapengaan
1	V27	CVS	?	> 3 uur
2	V50*	Overig	0,2 mg	2 uur
3	V36	CVS, DSPS, FM	5,0 mg	> 3 uur
4	V50	DSPS	5,0 mg	Half uur
5	V47*	CVS	?	> 3 uur
6	V47*	CVS, DSPS	5,0 mg	2 uur
7	V59	Overig	0,1 mg	2 uur
8	M40	Overig	0,1 mg	Half uur
9	M35*	CVS, DSPS	5,0 mg	> 3 uur
10	M8	DSPS	2,5 mg	Half uur
11	V30*	CVS, DSPS, FM	3,0 mg	2 uur
12	V36	CVS, DSPS	5,0 mg	> 3 uur
13	V63	DSPS	3,0 mg	Half uur
14	M26	Overig	10,0 mg	Vlak voor
15	V48*	CVS, FM	1,0 mg	2 uur
16	V54*	CVS, DSPS	2,5 mg	> 3 uur
17	M52	Overig	2,5 mg	Vlak voor
18	M50*	Overig	1,0 mg	1 uur
19	V41*	Overig	5,0 mg	2 uur
20	M41*	CVS	?	1 uur
21	V49*	Overig	?	Half uur
22	V55	Overig	2,5 mg	Vlak voor
23	V52*	CVS, FM	5,0 mg	1 uur
24	V56*	CVS, DSPS, FM	3,0 mg	1 uur
25	V49	CVS, DSPS, FM	10,0 mg	Meerdere keren
26	V45*	CVS, FM	5,0 mg	?
27	V46*	CVS, FM	1,5 mg	Meerdere keren
28	V34*	CVS	3,0 mg	Half uur
29	V23*	CVS	0,2 mg	Half uur
30	M55*	CVS	3,0 mg	Vlak voor
31	M35*	Overig	12,0 mg	Half uur
32	V21	CVS, DSPS, FM	5,0 mg	> 3 uur
33	V44	CVS	1,0 mg	1 uur
34	V62*	CVS	?	Half uur
35	V17*	CVS, DSPS	5,0 mg	1 uur
36	V18*	CVS, DSPS	5,0 mg	> 3 uur
37	V48*	CVS, FM	3,0 mg	1 uur
38	V38*	CVS, FM	3,0 mg	Vlak voor
39	M55	DSPS	3,0 mg	Half uur
40	M48	CVS	3,0 mg	's nachts
41	M47	Overig	5,0 mg	Half uur
42	V59*	Overig	5,0 mg	Vlak voor
43	V56	FM	25,0 mg	Vlak voor
44	V29*	CVS, DSPS	5,0 mg	> 3 uur
45	V32*	CVS, FM	4,0 mg	Half uur

Grijs : Gestopt met melatonine

* : Allergie

Lijst met alle gemelde reacties

ID	1	2	4	6	7	8	10	11	12	13	14	16	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	29	32	35	36	40	42	43	44	45	TOTAAL
nachtnerries	1																				1	1										3
hevig dromen	1	1								1													1	1					1	1		7
slapeloosheid																					1											1
slaperigheid																															1	1
oververmoeid gevoel	1												1								1	1				1	1					6
vaak wakker worden			1				1							1							1	1			1	1				1		7
moelijk in slaap vallen														1							1											2
uitgeput/moeier wakker worden				1					1														1								1	4
volgende dag suf zijn	1																						1		1					1		4
zweeten tijdens de nacht																					1	1	1							1		4
heel diep slapen						1																1										2
moelijk wakker worden										1																			1	1		3
maagzuur								1																								1
buikpijn								1												1	1											3
obstipatie								1																								1
overgeven								1												1												2
dianree								1												1												2
hongergevoel				1					1	1																						3
dorstgevoel										1						1																2
verminderde eetlust								1															1									2
overgeven																																0
slikproblemen																																0
droge mond										1													1									2
aangekomen								1		1																						1
veel naar toilet																1																1
sufheid	1							1				1								1	1	1		1					1	1		9
verwardheid								1																						1	1	3
duizeligheid	1	1					1														1		1	1						1		7
geheugenverlies																							1									1
gebrek aan energie																										1						1
vergaetichtheid																							1						1	1		3
verminderd reactievermogen	1							1												1	1	1							1	1		7
steken in de lever																																0
misselijkheid	1												1													1						3
onrustig gevoel									1			1																				2
spierkrampen																														1		1
hoofdpijn		1												1							1	1	1		1	1						7
sombere stemming																											1	1				2
licht gevoel in het hoofd	1																				1		1			1	1			1		6
hersen en erg actief	1			1												1							1					1				5
doezelig gevoel																					1		1							1		3
gezwollen benen																																0
onrustige benen					1																											1
ademhalingsproblemen																												1				1
daling lichaamstemperatuur																										1						1
verstoord menstratiecyclus																													1			1
pijnlijke of gespannen borsten																																0
haaruitval															1													1	1			3
spierpijn						1	1						1							1		1								1		6
spierslakte						1	1						1							1		1							1	1		7
epileptische aanvallen																																0
verstoord hartritme	1															1				1	1						1					5
hyperventilatie				1												1												1				3
griep-verschijnselen																				1	1					1			1			4
koorts																										1						1
angst aanvallen														1														1				2
tintelingen																1							1									2
verminderd gezichtsvermogen																					1											1
roodheid/jeuk																																0
uitslag																																0
netelroos																																0
ontsteking van het neusslijmvlies																																0
beven, trillingen																1										1						2
hettige opvliegers												1																				1
blok in het hoofd																			1													1
oorsuizen						1																										1
hartkloppingen					1				1																							2
buiten bewustzijn geraakt																	1															1
1e keer knock-out										1																						1
last van milt																										1						1
algehele malaise																												1		1		2
gewrichtspijn																														1		1

Lijst met effecten van melatonine

ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	TOTAAL
algemeen: beter slapen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	29	
beter inslapen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	22	
slaaperiode vervroegd	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2		
beter doorslapen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9		
dieper slapen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5		
langer slapen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3		
op goede tijd wakker / eerder	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5		
minder nachtmerries	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
uitgeruster	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	7		
energischer	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3		
helderder	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
minder griep/nooiikoorts	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2		
stabiel	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
minder diepe inzinkingen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
betere stemming	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
niet meer bedlegerig	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2		
niet meer in rolstoel	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
minder menstruatieklachten	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
minder misselijk	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
minder overgeven	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
meer dromen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
korte termijn geheugen beter	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
minder last FM	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
is middags niet meer hoeven slapen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
er is weer een slaappatroon	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
veranderd slaappatroon	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	33		
geen/weinig effect slaap	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	7		
verbetering gezondheid	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20		
verslechtering gezondheid	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10		
geen/weinig effect gezondheid	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16		