



## **Aanbevelingen voor het juiste gebruik van melatonine in de klinische praktijk; Praktisch handvat en expert opinion.**

Door de Werkgroep Melatonine, samengesteld vanuit Nederlandse Vereniging voor Slaap-Waak Onderzoek (NSWO), Slaapgeneeskunde Vereniging Nederland (SVNL), Vereniging Kind & Slaap, werkgroep Slaap Waak Stoornissen Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN).

### **Auteurs (in alfabetische volgorde)**

Myrthe Boss, Somnoloog-Neuroloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

Marijke Gordijn, Chronobioloog, Chrono@Work & Universiteit Groningen, Groningen

Jeanine Kamphuis, Psychiater, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen

Irene Miedema, Somnoloog-Neuroloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

Floor van Oosterhout, Somnoloog-Chronobioloog, PA - SEIN expertisecentrum voor Slaapgeneeskunde, Heemstede

Angelique Pijpers, Somnoloog-Neuroloog, Centrum voor Slaapgeneeskunde Kempenhaeghe, Heeze

Sigrid Pillen, Somnoloog-Kinderneuroloog, Kinderslaapexpert BV, Mook

Karin van Rijn, Somnoloog-GZ psycholoog, SEIN expertisecentrum voor Slaapgeneeskunde, Zwolle

Annelies Smits, Somnoloog-Arts VG-, SEIN expertisecentrum voor Slaapgeneeskunde, Zwolle

### **Disclaimer**

Hoewel de informatie in dit praktisch handvat zo accuraat en actueel mogelijk is, kunnen er op geen enkele wijze rechten aan worden ontleend. De auteurs en de verenigingen zijn daarom niet aansprakelijk voor de juistheid ervan. Dit praktisch handvat is uitsluitend bedoeld voor behandelaren en is niet bedoeld om het contact tussen patiënt en arts te vervangen. De verenigingen en auteurs aanvaarden geen aansprakelijkheid voor directe of indirecte schade, van welke aard dan ook, die voortvloeit uit of in enig opzicht verband houdt met het gebruik van de informatie uit dit praktisch handvat.

### **Versiebeheer**

Dit artikel wordt jaarlijks door de melatonine werkgroep gereviseerd indien nodig.

Versie 1: 5 mei 2023

## 1. PROBLEEMSTELLING & INTRODUCTIE

Melatonine is het *hormoon van het donker* en speelt een belangrijke rol in de slaapregulatie, maar daarbij is het nog geen slaapmiddel. Dit artikel legt uit wat de functie is van melatonine in het lichaam en beschrijft de consensus vanuit het vakgebied van de slaapgeneeskunde en chronobiologie rondom het gebruik van melatonine als geneesmiddel.

Er is over het algemeen veel onwetendheid over het gebruik van melatonine, zowel bij patiënten met slaapproblemen, als onder zorgprofessionals die melatonine voorschrijven. Melatonine wordt in de media niet zelden - ten onrechte - *het slaaphormoon* genoemd en deze 'natuurlijke', 'lichaamseigen' stof is als pilletje vrij verkrijgbaar bij de drogist. Het lijkt daarom het ideale ingrediënt om in huis te hebben wanneer je slaapproblemen ervaart. Het gebruik lijkt de laatste jaren toe te nemen, zowel onder kinderen als volwassenen. In Scandinavië nam onder kinderen en adolescenten het gebruik tussen 2012 en 2018 toe van 0,7% naar 2%, deze toename was het grootst in de leeftijdsgroep tussen 15-24 jaar [1]. Een vergelijkbare toename in volwassenen is zichtbaar in de VS: tussen 1999-2000 en 2017-2018 nam het gebruik toe van 0,4% naar 2,1% [2]. In Nederland gebruikt naar schatting 6% van de jonge tieners melatonine [3]. Voor volwassenen zijn in Nederland geen data bekend.

Experts op het gebied van slaapgeneeskunde en chronobiologie maken zich zorgen over het toenemend gebruik van melatonine. Het gebruik van melatonine bij een onjuiste indicatie, tijdstip of dosering kan de slaapproblemen verergeren en gepaard gaan met bijwerkingen. In slaapcentra wordt gezien dat melatonine frequent onjuist gebruikt wordt en het staken ervan vervolgens de slaapklachten kan verbeteren. Als melatonine wordt voorgeschreven met de juiste indicatie en met de juiste gebruiksinstructie door zorgprofessionals met kennis van zaken, kan het doelgericht worden ingezet bij patiënten met specifieke slaapproblemen. In dit artikel wordt ingegaan op de indicatie, de dosering, de timing en de toepassing van melatonine bij verschillende doelgroepen.

### *Melatonine als geneesmiddel*

Sinds 2015 heeft de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) het standpunt ingenomen dat melatonine met dagdoseringen vanaf 0,3 mg onder de geneesmiddelenwet valt. Uit onderzoek blijkt dat inname van 0,1-0,3 mg melatonine al leidt tot concentraties die normaal gesproken tijdens de biologische nacht voorkomen [4]. Inname van 0,3 mg heeft invloed op fysiologische functies van het menselijk lichaam, in enkele gevallen kan dit ook al bij lagere doseringen plaatsvinden [5, 6].

Melatoninetabletten met doseringen lager dan 0,3 mg zijn vrij verkrijgbaar als 'voedingssupplement' bij de drogist. De term voedingssupplement is bijzonder. Ten eerste omdat melatonine een *lichaamseigen* hormoon is. Daarbij hoeft melatonine niet uit voeding verkregen te worden. Melatonine komt in sommige voedingsproducten voor, echter over het algemeen in zeer lage concentraties: voor inname van 0,3 mg melatonine moet

bijvoorbeeld naar schatting 3000 liter olijfolie geconsumeerd worden (100 µg/ml) of 18750 kg tomaten (16 µg/g). Noten bevatten relatief veel melatonine, maar van walnoten moet nog steeds 86 kg gegeten worden om 0,3 mg melatonine binnen te krijgen (3,5 ng/g) [7, 8]. Voor het op de markt brengen van doseringen vanaf 0,3 mg moeten fabrikanten een vergunning hebben voor de productie en een handelsvergunning voor de verkoop op de Nederlandse markt via het Centrum ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG, zie Kader 1). De IGJ en de Nederlandse Voedsel- Warenautoriteit (NVWA) hebben eind 2019 het toezicht hierop geïntensiveerd, echter er loopt op dit moment (2023) nog een rechtszaak in hoger beroep van fabrikanten die het criterium aanvechten. De uiteindelijke uitspraak kan gevolgen hebben voor het verhandelen van melatonineproducten en het toezicht daarop. Experts op het gebied van melatoninegebruik vanuit de slaapgeneeskunde en chronobiologie zijn het eens met het IGJ dat melatoninegebruik beperkt moet worden en pleiten er daarom voor dat het alleen als geneesmiddel verkocht dient te worden. Zij zijn daarbovenop van mening dat melatonine alleen op recept verkrijgbaar zou moeten zijn. Reden is dat de werking van melatonine op slaapregulatie en de wijze waarop het moet worden gebruikt complex is. Bovendien kan verkeerd gebruik van melatonine slaapproblemen juist veroorzaken of verergeren.

#### Kader 1 Categorieën geneesmiddelen

Er bestaan drie categorieën geneesmiddelen: algemene verkoop (AV), uitsluitend apotheek of drogist (UAD) en uitsluitend apotheek (UA). Voor de laatste categorie is een recept noodzakelijk. Volgens de wet is het de taak van het Centrum ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) om de kwaliteit, werking, en veiligheid van geneesmiddelen te reguleren en te bepalen of en op welke manier deze op de Nederlandse markt mogen komen.

#### *Melatoninegebruik – wat kan er misgaan?*

Er zijn meerdere aspecten te benoemen die kunnen leiden tot problemen door onjuist gebruik van melatonine. Het belangrijkste probleem is dat melatonine vaak gebruikt wordt bij een onjuiste indicatie: de nachtrust kan om vele redenen verstoord zijn, waarbij voor de meeste redenen een behandeling met melatonine niet geïndiceerd is. Een goede diagnose is de eerste belangrijke stap om tot een behandeling met melatonine te besluiten.

Ook het tijdstip van inname, de dosering en de farmacokinetiek van melatonine zijn cruciale aspecten van de behandeling. Melatoninegebruik kan op verschillende tijden van de dag een tegengesteld effect hebben [9]. Het tijdstip moet daarom zorgvuldig gekozen worden. Een onjuist tijdstip van inname leidt niet zelden tot een toename van slaap-gerelateerde problemen, zoals doorslaapproblemen of slaperigheid overdag [10]. Ook een te hoge dosering, al dan niet in combinatie met een (genetisch bepaalde) vertraagde afbraak door verminderde activiteit van het CYP1A2 leverenzym, kan tot stapeling leiden [11, 12]. Daarbij is de kans groot dat er slaapproblemen optreden. Met betrekking tot de farmacokinetiek

zijn er twee type preparaten te onderscheiden: met acute en met gereguleerde afgifte (MGA). Als wij in dit artikel niet specificeren, gaan we uit van melatonine met acute afgifte. Er zijn veel verschillende aanbieders van melatonine. De adviezen in de bijsluiters zijn vaak niet adequaat, vooral met betrekking tot het tijdstip van inname en de aanbevolen dosering. Bij sommige homeopathische middelen gericht op 'beter slapen' staat niet expliciet op de verpakking vermeld dat het ook melatonine bevat. In dat geval kan het melatoninegebruik door de patiënt bij een behandelaar gemakkelijk gemist worden.

Door de vrije verkrijgbaarheid van melatoninetabletten met daarbij de aanduidingen 'natuurlijk' en 'supplement' wordt bij de consument de indruk gewekt 'baat het niet dan schaadt het niet'. Er zijn echter weinig uitgebreide studies naar langetermijneffecten gedaan, waarbij doses, timing, farmacokinetiek en onderzochte groep in de beschikbare publicaties ook nog eens sterk verschillen.

#### *Melatonine meestal niet vergoed vanuit de zorgverzekering*

Een ander nadeel van het feit dat melatonine vrij verkrijgbaar is, is dat melatonine meestal niet vergoed wordt door de zorgverzekeraars. Ook niet als het wél geïndiceerd is en op doktersvoorschrift juist het verschil kan maken in de behandeling. Slechts een aantal verzekeraars vergoedt melatonine vanuit aanvullende pakketten. Levering moet vaak geschieden via een aan de verzekeraar gelieerde apotheek [13].

In de onderstaande hoofdstukken gaan we op basis van de huidige kennis van de wetenschap in op het werkingsmechanisme van melatonine, beschrijven we bij welke slaapproblemen het gebruik wél geïndiceerd is, en geven we een praktisch handvat voor het gebruik van melatonine met betrekking tot o.a. dosering en timing. Tot slot doet de werkgroep aanbevelingen ten aanzien van de rol van melatonine als geneesmiddel in ons zorgstelsel.

## 2. WERKINGSMECHANISME VAN MELATONINE

### *Melatonine heeft een rol in de regulatie van het slaap-waakritme*

Melatonine wordt ritmisch afgegeven tijdens de donkere periode van het etmaal en staat onder regie van de biologische klok, de nucleus suprachiasmaticus (SCN), in de hypothalamus. De SCN genereert een circadiaan ritme van ongeveer 24 uur, dat zich vertaalt in 24-uurs ritmen in fysiologie en gedrag, waaronder het slaap-waakritme en een dagelijks patroon in hormoonconcentraties. Melatonine is één van die hormonen en het heeft een rol als signaalstof van de biologische klok. De stijging van melatonine valt samen met de 'biologische nacht'. Parallel aan de stijging van de melatonineconcentraties treedt er een daling op van de lichaamstemperatuur en een verlaging van het alertheidsniveau [14], processen die samenhangen met de voorbereiding op slaap. Daarmee is het voor ons een signaal voor de optimale tijd om te gaan slapen. De slaapkwaliteit bij mensen is optimaal als de slaap samenvalt met het specifieke circadiane tijdswindow van de biologische nacht, gemarkeerd door de natuurlijke melatonine afgifte [15]. Het is een misverstand om te denken dat er altijd melatonine moet zijn om te kunnen slapen. Als er overdag wordt gedut is de melatonineconcentratie laag, omdat de SCN op dat moment geen melatonineproductie initieert. Bij nachtdieren vindt de ritmische productie van melatonine ook plaats in de nacht. De stijging van melatonine geeft dan echter aan dat het tijd wordt om actief te worden. Melatonine is dus géén slaaphormoon, maar het hormoon van de nacht.

### *Melatoninesynthese verloopt volgens een dag-nachtritme*

Melatonine, oftewel N-acetyl-5-methoxytryptamine, is een hormoon. Het wordt o.a. aangemaakt in cellen van de pijnappelklier en dient als signaalstof van de biologische klok. De pijnappelklier, ook wel epifyse genoemd, is een endocriene klier gelokaliseerd in de hersenen. De productie van melatonine in de pijnappelklier start door de actieve opname van tryptofaan uit het bloed [16, 17]. Uit dit tryptofaan wordt eerst serotonine gemaakt waarna via een aantal stappen, onder invloed van twee enzymen, melatonine wordt gevormd. Dit melatonine wordt direct afgegeven aan de circulatie. De activiteit van één van deze enzymen (AANAT) is ritmisch door de directe invloed van de SCN. Als de activiteit van de SCN in de avond vermindert, neemt de concentratie AANAT toe waardoor meer serotonine wordt omgezet in melatonine. Het omgekeerde gebeurt tegen de ochtend. Er wordt dan meer AANAT afgebroken waardoor die concentratie daalt en melatonineproductie afneemt. De nog aanwezige melatonine wordt afgebroken (halfwaardetijd 20-50 min) [17-19] en de melatonineconcentratie daalt. Ook andere weefsels maken melatonine aan, dit heeft echter alleen een lokaal effect en komt niet in de circulatie terecht [20].

### *Werking van melatonine*

De werking van melatonine berust naar alle waarschijnlijkheid vooral op binding met twee typen receptoren, MT1 en MT2, die behalve in de hersenen wijd verspreid door het hele lichaam voorkomen [16]. Hiermee kan melatonine fungeren als signaalstof van de SCN. De meest in het oog springende locatie van melatoninereceptoren is de SCN, de biologische klok, zelf. Hierdoor kan endogeen melatonine, onder regie van de ritmische SCN, via feedback op de SCN ook weer invloed uitoefenen op de fase van de biologische klok en daarmee op het eigen ritme. Via deze weg kunnen ook melatonine-receptor-agonisten medicamenteus de circadiane klok moduleren.

### *Beïnvloedende factoren op melatonine productie*

De melatonineconcentratie in het bloed of in speeksel is een directe maat voor de melatonineproductie in de pijnappelklier. De hoeveelheid in speeksel is gemiddeld een factor drie lager dan in plasma. De variatie van de maximale endogene melatonineconcentratie tussen individuen is groot; tussen gezonde jonge mensen zonder slaapproblemen kan wel een factor 10 verschil bestaan in de piekwaarde van melatonine in speeksel in de nacht [21]. Met het toenemen van de leeftijd neemt de melatonineproductie af [22-24]. De afname zou mogelijk kunnen liggen aan een verminderde productie door een kleiner wordende pijnappelklier of aan calcificatie van de pijnappelklier [25], of kan te wijten zijn aan een verminderde aansturing vanuit de SCN door veranderende neuronale netwerk eigenschappen [26].

Behalve de verandering met de leeftijd, zijn ook andere factoren van invloed op de endogene melatonineconcentratie, zoals lichtblootstelling, voeding, ziekte, en medicatie- of middelengebruik [27]. De melatonineproductie wordt direct onderdrukt wanneer de ogen blootgesteld worden aan licht. Onder invloed van dit licht wordt het enzym AANAT afgebroken, waardoor melatonineproductie afneemt en de melatonineconcentratie in het lichaam daalt [17]. Deze onderdrukking door licht vindt alleen plaats als er onder invloed van de SCN, melatonineproductie is. Overdag onderdrukt licht dus geen melatonine, want dat werd al niet geproduceerd. Ook aan het eind van de nacht, als melatonine al aan het dalen is, zijn er geen aanwijzingen dat licht de concentratie van melatonine verlaagt [28].

Medische aandoeningen zoals infecties, kanker, hersenaandoeningen en nierinsufficiëntie kunnen leiden tot lagere melatoninespiegels [23, 29]. Het gebruik van verschillende geneesmiddelen, o.a. benzodiazepinen, calciumblokkers, bètablokkers, valproïnezuur en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, kunnen de melatonineproductie onderdrukken [17, 19, 30]. Antidepressiva hebben over het algemeen juist een positief effect op de melatonineconcentraties. Het mechanisme zou kunnen berusten op de beïnvloeding van de beschikbare serotoninehoeveelheid, de voorloper van melatonine. Een verminderde heropname door serotonine heropname remmers (SSRI's) zou theoretisch kunnen leiden tot een toegenomen melatonineproductie. Echter uit studies blijkt dat middelen, ook uit dezelfde groep, kunnen verschillen in hun effect op melatonine.

Ook vitamine D heeft een modulerend effect op serotonine en melatonine. Er zijn aanwijzingen dat een 24-uurs ritme in vitamine D met hogere spiegels overdag en een afname in de avond bevorderlijk is voor de aanmaak van melatonine. De juiste timing van inname van vitamine D, overdag, zou dan ook wel eens belangrijk kunnen zijn voor het stimuleren van een goed patroon van melatonineproductie [31].

#### *Beïnvloedende factoren op melatonine afbraak*

Melatonine wordt gemetaboliseerd naar 6-hydroxymelatonine in de lever door cytochrome P450 enzymen, met name CYP1A2, en vervolgens na omzetting tot 6-sulfatoxymelatonine uitgescheiden in de urine [32]. Polymorfismen in dit gen kunnen leiden tot een snellere of tragere afbraak van melatonine [12]. Medicijnen die een stimulerende invloed hebben op CYP1A2, zoals carbamazepine, omeprazol, lansoprazol en mogelijk ook rifampicine kunnen de spiegels van melatonine dan ook verlagen door een verhoogde afbraak [10, 12]. Ook nicotine, dus roken, verlaagt melatoninespiegels [12]. Fluvoxamine is een belangrijke remmer van CYP1A2 [33] en kan de spiegel van melatonine 12 keer verhogen [32]. Andere SSRI's (o.a. fluoxetine), evenals cafeïne [32], oestrogenen, antibiotica uit de groep fluorochinolonen (o.a. ciprofloxacin) en de maagzuurremmer cimetidine, remmen CYP1A2 in mindere mate dan fluvoxamine, maar kunnen wel invloed hebben op de spiegel van melatonine [10, 12].

#### *Dim light melatonin onset (DLMO)*

##### *DLMO als maat voor de fase van het ritme van de klok*

Omdat het 24-uurs patroon van de melatonineconcentratie erg robuust is en direct onder invloed staat van de activiteit van de SCN, wordt het wel de gouden standaard genoemd voor het meten van de fase van de biologische klok. De bepaling van het moment waarop melatonine gaat stijgen, de zogenaamde 'dim light melatonin onset' (DLMO), is daarbij de meest betrouwbare maat. Het criterium is meestal het moment dat de stijging in speeksel 3 of 4 pg/ml doorbreekt [34-36]. Dit criterium is niet bij iedereen bruikbaar; met name bij een relatief lage melatonineaanmaak kan de DLMO gesteld worden op het tijdstip waarop de curve 25% van de piekwaarde bereikt, of het tijdstip waarop melatonineconcentraties 2 standaarddeviaties boven baseline ligt [27, 34]. Het is belangrijk dat de meting in 'dim light' condities wordt uitgevoerd, omdat lichtblootstelling de melatonine productie onderdrukt (zie ook Kader 2 voor meer informatie over de uitvoering van een DLMO-bepaling). Het moment van de DLMO is bij volwassenen over het algemeen zo'n 2-3 uur vóór het moment van in slaap vallen [37]. Bij kinderen is dit interval iets korter, zo'n 45 minuten bij peuters en tot 2 uur vóór het in slaap vallen bij adolescenten [38, 39]. Nederlandse cijfers ontbreken echter, en gezien de grote variatie van kinderbedtijden wereldwijd is het niet zeker of deze getallen automatisch naar de Nederlandse situatie vertaald kunnen worden. Er bestaat überhaupt een grote individuele variatie en bij patiënten met slaapstoornissen kan dit interval meer afwijken [37].

**Kader 2. Uitvoering van een DLMO-bepaling**

Een DLMO-bepaling kan met de juiste instructies thuis worden uitgevoerd door de patiënt zelf\*. Daarbij worden doorgaans 5-7 speekselmonsters afgenomen rondom de uren van in slaap vallen. Een alternatief is een 24-uurs curve met ieder uur of iedere twee uur een speekselmonster. Speeksel wordt normaal gesproken verzameld door op een speciaal watje (Salivette®) te kauwen tot deze doorweekt is met speeksel. Bij jonge kinderen of bij mensen met een ontwikkelingsachterstand lukt dit vaak niet. Dan kan ook speeksel verzameld worden door de salivette een aantal keer in de wangzak te plaatsen of door alternatief verzamel materiaal te gebruiken.

*\*VOETNOOT: Een melatonine speekselbepaling kan in Nederland in drie laboratoria bepaald worden. Voor meer informatie zie: <https://www.melatoninecheck.nl/>, en <https://www.chronoatwork.com> en [Ziekenhuisgroep Twente](#) (ZGT).*

***De relevantie van een DLMO-bepaling in de klinische praktijk***

Uit bovenstaande zal duidelijk zijn geworden dat het vaststellen van de DLMO zeer behulpzaam en relevant kan zijn om te bepalen of er sprake is van een verschuiving van de circadiane klok. Tijdens het Nederlands congres 'SLAAP2016' werd er een discussie-workshop gewijd aan de vraag wanneer er in de klinische praktijk aanleiding is voor het aanvragen van een DLMO-bepaling (zie Kader 3). Indien er evident sprake is van een slaap-waakritmestoornis kan vaak gestart worden met chronotherapie zonder een DLMO-meting, waarbij het ritme van de biologische klok wordt ingeschat aan de hand van een slaap-waakdagboek of actigrafie. Hiermee wordt de gemiddelde inslaaptijd geschat.

**Kader 3 Redenen voor aanvragen DLMO in klinische praktijk door zorgprofessional**

- als er bij de zorgprofessional twijfel bestaat over de diagnose, bijv. is er sprake van een circadiane ritme slaap-waakstoornis?
- als er sprake is van multi co-morbide (psychiatrische) problematiek wat het stellen van een goede slaapdiagnose bemoeilijkt
- als er onduidelijkheid bestaat over de best te kiezen timing van de behandeling,
- als de gekozen behandeling niet effectief is

**Exogeen melatonine*****Timing: de fase-responscurve***

Melatonine moet niet beschouwd worden als een 'slaappil', maar als een 'chronobioticum'. Dat betekent dat het aangrijpt op het functioneren van de biologische klok. Het tijdstip van melatonine inname is daarbij bepalend voor het effect. Om te begrijpen welk effect melatonine heeft op het slaap-waakritme, is het van belang om op de hoogte te zijn van de 'fase-responscurve' voor melatonine. Met deze kennis kan bepaald worden op welk tijdstip melatonine het beste ingenomen kan worden om het gewenste effect te bereiken. De circadiane klok is gevoelig voor zogenaamde 'Zeitgebers', voornamelijk licht, maar ook bijvoorbeeld voeding en beweging. Blootstelling aan licht heeft een faseverschuivend effect



op de biologische klok. Licht in de avond zal de biologische klok naar een later tijdstip verschuiven, licht in de ochtend verschuift de fase van de klok naar een vroeger tijdstip. De reactie van de biologische klok op licht afhankelijk van het tijdstip van blootstelling wordt beschreven door een fase-responscurve. Net als licht, kan exogeen melatonine ook een faseverschuiving van het circadiane ritme bewerkstelligen. Dit effect wordt vermoedelijk bereikt door aangrijping op MT1 en MT2 melatonine receptoren in de SCN. De fase-responscurve van melatonine is grotendeels tegengesteld aan de fase-responscurve voor licht: melatonine inname in de late namiddag en vroege avond zal het ritme vervroegen, melatonine in de tweede helft van de nacht of de ochtend zal het ritme vertragen [9]. Melatonine inname vlak voor het moment van in slaap vallen heeft over het algemeen dus geen effect op de klok, of kan de klok juist naar een iets later tijdstip verschuiven omdat de concentraties in de tweede helft van de nacht nog hoog zijn, waardoor men de volgende dag(en) moeilijker in slaap valt en steeds later wakker wordt.

#### *Dosering: farmacokinetiek van melatonine*

Oraal exogeen melatonine wordt snel opgenomen maar vanwege het first-pass effect is er een relatief lage biologische beschikbaarheid (naar schatting 15%) met een grote interindividuele variatie [40, 41]. Melatonine is verkrijgbaar als preparaat met acute afgifte of met gereguleerde afgifte. Het acute afgiftepreparaat heeft een korte halfwaardetijd van ongeveer 45 min en een Tmax van 50 min, hoewel er een grote interindividuele variatie kan bestaan in de farmacokinetiek [42]. Melatonine met gereguleerde afgifte (MGA) heeft een Tmax van 3-6 uur (mede afhankelijk van voedselinname) [10, 43, 44] en een halfwaardetijd van 3,5-4 uur [10].

Inname van 1-5 mg melatonine verhoogt de spiegels met een factor 5-200x of meer ten opzichte van de piek in endogene melatonineconcentratie 's nachts [4, 45].

#### *Melatonine stapeling*

Er zijn etnische verschillen en sexe verschillen in CYP1A2 activiteit [12, 46]. Bij mannen wordt er een hogere activiteit van dit enzym gezien dan bij vrouwen, dit is echter nooit specifiek voor melatonine onderzocht [46]. Wanneer er een polymorfisme in het CYP1A2-gen is, of CYP1A2 activiteit is verminderd door co-medicatie, wordt exogeen melatonine vertraagd gemetaboliseerd, waardoor er een stapelingseffect kan ontstaan. Hierdoor wordt het endogene melatonine ritme gemaskeerd, met mogelijk versturende gevolgen voor de regulatie van het slaap-waakritme [11]. Volgens onderzoek is 5-14% van de volwassenen 'slow metabolizers' [12]. Ook zijn er aanwijzingen dat dit vaker voorkomt bij patiënten met autisme spectrum stoornis (ASS) [11]. Wanneer het 'stapelen' van melatonine vermoed wordt, bijvoorbeeld als na enige tijd van melatoninegebruik de slaap gefragmenteerd wordt en de slaapkachten toenemen zijn er twee opties. Ten eerste kan melatonine 3-6 weken worden gestaakt waarna wordt geëvalueerd wat er over blijft van de klachten. Ook kunnen

één of meer speekselmonsters overdag afgenomen worden om te controleren of de dagspiegels normaal zijn (< 3-4 pg/ml).

#### *Zwangerschap en lactatie*

Exogeen melatonine kan snel en gemakkelijk de placentabarière passeren [47, 48]. Melatonineconcentraties in moedermelk zijn ongeveer een derde van de serumconcentraties [49] en volgen een circadiaan ritme [48]. Waarschijnlijk wordt ook exogeen melatonine in de moedermelk uitgescheiden; in dierexperimenteel onderzoek is maternale overdracht van moeder naar foetus gevonden, via de placenta dan wel via de moedermelk. Er zijn aanwijzingen dat de farmacokinetiek van melatonine in de premature zuigeling een langere halfwaardetijd en langere T<sub>max</sub> laat zien [50, 51]. Een recent review naar melatoninegebruik onder zwangere of borstvoeding gevende vrouwen concludeert dat er uit een aantal klinische studies niet direct blijkt dat er grote risico's zijn, maar ook dat er geen informatie is over het gebruik van melatonine bij slaapproblemen tijdens de zwangerschap, waardoor geen uitspraak gedaan kan worden over melatoninegebruik en veiligheid. In één case-studie waarbij een borstvoeding gevende moeder melatonine gebruikte werden niet-fatale bloedingen bij het kind gerapporteerd die stopten na het staken van melatoninegebruik [48]. Omdat er onvoldoende klinische gegevens beschikbaar zijn, wordt melatoninegebruik tijdens de zwangerschap en tijdens lactatie door de werkgroep niet aanbevolen.

#### *Neveneffecten van melatonine*

Behalve het effect als 'chronobioticum', kan melatonine ook een licht slaap-inducerend ('soporific') effect hebben [52-54]. Inname van exogeen melatonine leidt tot een acute daling van de kernlichaamstemperatuur en alertheid [45, 55-57] en het is bekend dat inslapen sneller gaat bij een dalende kerntemperatuur [58, 59]. Hier lijkt wel een dosis-effectrelatie te zijn, waarbij de temperatuurdaling en het slaapinducerende effect sterker wordt bij hogere doseringen [45]. Er zijn echter twijfels of het effect van melatonine op slaperigheid altijd via thermoregulatie verloopt [57].

Subjectieve slaperigheid treedt meestal op in het eerste uur na melatonine inname. Uit de klinische praktijk blijkt dat dit effect soms bij dagelijks gebruik na enkele weken geleidelijk vermindert. Een sterk slaapinducerend effect kan een reden zijn om de dosering te verlagen.

Het gebruik van melatonine wordt in de meeste gevallen goed verdragen maar kan soms bijwerkingen geven, ook als dit met de juiste indicatie wordt voorgeschreven. De meest frequent genoemde bijwerkingen zijn hoofdpijn, duizeligheid, diarree of agitatie [10, 60, 61]. Ook kunnen intensieve of angstige dromen beleefd worden of kan men het gevoel hebben juist niet meer te dromen [61]. Hoofdpijn en slaperigheid worden bij 1-10% van de gebruikers gemeld. De andere bijwerkingen komen bij minder dan 1% van de gebruikers voor [10]. Ook kunnen er bijwerkingen ontstaan door de hulpstoffen, bijvoorbeeld in het geval van intolerantie.

*Langetermijneffecten van melatonine*

Naar de langetermijneffecten van melatonine medicatie op het endocriene systeem is nog maar weinig systematisch onderzoek gedaan. In een kleine studie werd er geen effect gevonden van melatonine op de reproductieve hormonen [62]. Er is weinig bekend over de effecten op de ontwikkeling van de puberteit, terwijl kinderen wel een grote doelgroep van melatoninegebruik zijn. In twee studies met korte follow-up (2-4 jaar aaneengesloten gebruik) werd geen verschil gevonden in de sociale ontwikkeling of start van puberteit ten opzichte van de controlegroep [63, 64]. Ook drie andere studies waarin de lange termijnveiligheid van melatoninegebruik werd onderzocht (1-10,8 jaar gebruik) hebben geen verandering van ontwikkeling van kinderen gevonden, zowel op mentale vlak als op puberteitsontwikkeling [65, 66].

### 3. INDICATIE VOOR GEBRUIK MELATONINE

#### *Melatonine als chronobioticum*

De primaire indicatie voor het gebruik van melatonine betreft de behandeling van slaapstoornissen ten gevolge van een circadiane ritme slaap-waakstoornis (zie 4.1). Bij patiënten met intrinsieke circadiane ritme slaap-waakstoornissen, waarbij het ritme is vertraagd (DSWPD = delayed sleep-wake phase disorder), vervroegd (ASWPD = advanced sleep-wake phase disorder), of vrijlopend (N24SWD = non-24 hour sleep-wake disorder), kan het slaap-waakritme verschoven of gestabiliseerd worden door toepassing van chronotherapie. Ook bij extern opgelegde verstoringen van het circadiane systeem, waarbij het slaap-waakritme niet meer synchroon loopt met het dag-nachtritme van de omgeving zoals bij onregelmatige diensten (shift work disorder) en vliegen over tijdzones (jet lag disorder), kan melatonine als chronotherapeutische interventie worden ingezet.

#### *Behandelstrategie circadiane ritme slaap-waakstoornissen*

Het ritme van de biologische klok kan beïnvloed worden door 'Zeitgebers'. De belangrijkste hiervan is daglicht, anderen zijn voedingspatroon, lichaamsbeweging, temperatuur en sociale interactie. Deze Zeitgebers kunnen als eerst stap ingezet worden in de behandeling van circadiane ritme slaap-waakstoornissen. Strategisch gekozen timing van licht- en donkertherapie en vaste bedtijden zijn de interventie van eerste keus. Ook bewegings- en voedingsadviezen behoren tot de chronotherapeutische interventies. Ter ondersteuning van deze niet-medicamenteuze interventies kan melatonine (acute afgifte) ingezet worden, mits juist getimed en juist gedoseerd [5, 19, 37, 67, 68]. Aangezien het hier gaat om 'resetting' van het ritme en melatonine wordt ingezet als Zeitgeber, is er in deze gevallen geen indicatie voor melatonine met gereguleerde afgifte (MGA).

#### *Overige indicaties*

De Europese richtlijn voor behandeling van chronische insomnie, opgesteld door European Sleep Research Society (ESRS), stelt dat er bij volwassenen met insomnie geen indicatie bestaat voor melatonine [69]. Hoewel in enkele studies een lichte verbetering van de inslaaptijd werd gevonden, is het effect te klein om klinisch relevant te zijn. Wel kan er bij specifieke doelgroepen of in specifieke situaties toch overwogen worden om melatonine voor te schrijven (zie 4.2) [70]. Echter is het ook dan nog steeds van belang om te bepalen welke slaapstoornis er precies speelt en zal de inzet van melatonine moeten plaatsvinden onder begeleiding van een zorgprofessional die hier ervaring mee heeft.

## 4. ALGEMENE INSTRUCTIES VOOR HET GEBRUIK VAN MELATONINE

### 4.1 MELATONINE BIJ CIRCADIANE RITME SLAAP-WAAKSTOORNISSEN

#### *Aanbevelingen met betrekking tot timing en dosering*

Zoals boven is uitgelegd, geeft melatonine met behulp van concentratieverschillen over de tijd een signaal af naar het lichaam, en door aangrijping op receptoren in de SCN heeft het een modulerend effect op het ritme van de SCN. Timing en dosering van exogeen melatonine zijn dan ook cruciale factoren bij het bewerkstelligen van het beoogde effect in de behandeling van circadiane ritme slaap-waakstoornissen.

De timing van inname is gebaseerd op de fase-responscurve van exogeen melatonine. Op basis van de PRC is de inname van 0,5 mg melatonine zo'n 2-4 uur vóór DLMO het meest effectief in het naar een vroeger tijdstip schuiven van de biologische klok [9]. Indien een dosering van 3 mg gehanteerd wordt, kan melatonine het best 5 uur voor de DLMO ingenomen worden [21]. Er werd geen verschil in effect gevonden bij hogere doseringen [5, 60]. Bij inname van een hogere dosis kan het effect kleiner zijn aangezien er gedurende langere tijd een hoge concentratie in het lichaam aanwezig is en dit op een later tijdstip een tegengesteld effect kan hebben [6]. Ook is het te vroeg optredende sterke slaapinducerende effect bij hogere doseringen een reden om lager te doseren.

Het heeft de voorkeur om zo laag mogelijk te doseren. Een dosering van 0,3 tot 0,5 mg wordt al beschouwd als fysiologisch en is effectief gebleken in klinische studies; soms zijn zelfs doseringen lager dan 0,3 mg effectief [5, 6, 9].

In de klinische praktijk worden doseringen in de range van 0,1 tot 5 mg toegepast. Belangrijk bij het voorschrijven van melatonine is dat een hogere dosering niet per se leidt tot een groter effect. Bij te hoge dosering, of bij vertraagde afbraak zoals bijvoorbeeld het geval is bij 'slow metabolizers' voor CYP1A2, kan er stapeling optreden. Als doorslaapproblemen ontstaan of inslaapproblemen na een periode terugkeren, kan dit een indicatie zijn dat de dosering te hoog is. Het is dan raadzaam het melatoninegebruik te staken of een lagere dosering toe te passen.

Er zijn geen goede data met betrekking tot de duur van de behandeling. In een kleine studie gebruikte 27% van de patiënten nog melatonine bij de follow-up circa tien jaar later [71]. Het is raadzaam om kritisch te blijven met betrekking tot het gebruik van melatonine en na een periode van dagelijks gebruik, in ieder geval na een jaar, de melatonine te staken en opnieuw te beoordelen of melatonine inname nodig is.

### Delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD)

DSWPD is de meest voorkomende circadiane ritme slaap-waakstoornis. Het wordt gekenmerkt door een vertraagde slaafase ten opzichte van de sociaal of maatschappelijk gewenste slaaptijden, wat leidt tot moeite met inslapen en/of moeite met wakker worden op de gewenste tijdstippen in de ochtend.

Het grootste faseverschuivende effect wordt bereikt wanneer melatonine wordt ingenomen 3 tot 5 uur voor DLMO (afhankelijk van de dosering) [9, 21]. Wanneer een gewenst slaap-waakritme is bereikt en het ritme gestabiliseerd moet worden, kan men uitgaan van inname zo'n 2 uur voor het gewenste moment van in slaap vallen. Dit komt overeen met de gemiddeld natuurlijke tijdsspanne tussen de productie van melatonine en de intrede van de slaap [72]. Een vast tijdstip van melatonine inname is van belang; wanneer men een dosis vergeet in te nemen op het afgesproken tijdstip, is het niet raadzaam om deze op een later tijdstip alsnog in te nemen.

### Advanced sleep wake phase disorder (ASWPD)

ASWPD is in veel opzichten het tegenovergestelde van DSWPD en wordt gekenmerkt door een vervroegde slaafase ten opzichte van de gewenste slaaptijden, wat leidt tot het niet wakker kunnen blijven in de avond en/of te vroeg ontwaken in de nacht.

Volgens de fase-responscurve kan melatonine in de vroege ochtend het slaap-waakritme enigszins vertragen, bij inname ongeveer 10-12 uur na de DLMO [9]. In de klinische praktijk blijkt dit echter niet of nauwelijks effectief [73]. Gezien het slaap-inducerende effect van melatonine is bij inname in de ochtend het advies om zo laag mogelijk te doseren en zo ongewenste slaperigheid in de ochtend te voorkomen. Overwogen kan worden om vlak voor het slapen gaan melatonine met gereguleerde afgifte (MGA) in te nemen, maar ook hier is geen bewijs voor.

### Non-24h sleep-wake disorder (N24SWD, free running)

N24SWD wordt gekenmerkt door een 'vrijlopende' klok, waarbij het slaap-waakritme niet gesynchroniseerd is aan het 24-uurs dag-nachtritme van de buitenwereld. De slaafase zal dan afwisselend uit de pas en in de pas lopen met de gewenste slaaptijden, wat leidt tot forse, frequent optredende in- en doorslaapproblemen en overmatige slaperigheid overdag. De onvoorspelbaarheid van het wel of niet in slaap kunnen vallen is vaak kenmerkend in de slaapanamnese. N24SWD komt vooral voor bij mensen met een visuele beperking [74] waar ook de niet-visuele lichtperceptie [75] niet functioneert. Bij deze groep mensen kan melatonine inname dagelijks op een vast tijdstip het verschil maken om het slaap-waakritme in de pas te laten lopen. Indien de circadiane fototransductie-route nog intact is, kan lichttherapie als Zeitgeber bijdragen aan het stabiliseren van het slaap-waakritme. Ook ziende mensen kunnen deze N24SWD ontwikkelen. Hier lijken vaak symptomen van een DSWPD aan vooraf te gaan [76-80]. N24SWD gaat frequent gepaard met andere psychiatrische co-morbiditeit en/of sociaal teruggetrokken gedrag [80] en lijkt veel voor te komen bij jonge mannen [76-78, 80] met een neurobiologische ontwikkelingsstoornis [79].

Met de start van de melatoninebehandeling kan het best gewacht worden tot het moment dat het ritme van de patiënt in fase is met het wenselijke ritme [81]. Behandeling met melatonine verschilt niet tussen patiënten met of zonder visuele beperking. De geadviseerde dosering is 0,5 mg 4-6 uur voor het gewenste moment van inslapen [78, 82, 83]. Het lukt echter niet altijd om het ritme met melatonine en licht te fixeren.

### Jet lag

Slaap- en waakstoornissen bij 'jet lag disorder' worden veroorzaakt door een desynchronisatie tussen het slaap-waakritme en de nieuwe licht-donkercyclus na een snelle verplaatsing over tijdzones. De klachten zullen toenemen met het aantal tijdzones en reizen naar het oosten (vervroegen van het ritme) geeft doorgaans meer of langduriger klachten dan reizen naar het westen (vertragen van het ritme). Individueel afgestemde chronotherapeutische interventies, waaronder lichtbehandeling en/of melatonine inname, kunnen de synchronisatie aan de nieuwe tijdzone versnellen [84]. Een Cochrane meta-analyse laat zien dat kortdurend gebruik van melatonine (acute afgifte, dosering 0,5-5mg, gedurende 3-7 dagen) effectief is in het reduceren van de klachten, mits goed getimed vanaf dag één in de nieuwe tijdzone op een vast tijdstip vlak voor de gewenste bedtijd [85]. Hogere doseringen zijn niet effectiever dan lage doseringen (0,5mg), hoewel het slaapinducerende effect sterker kan zijn.

### Onregelmatige diensten

'Shift work disorder' wordt gekenmerkt door verstoringen van het slaap-waakritme als gevolg van werk in onregelmatige diensten, waarbij vroege, late en/of nachtdiensten leiden tot een onregelmatig slaappatroon. Dit kan leiden tot klachten van o.a. slapeloosheid, overmatige slaperigheid, en - op langere termijn – tot een scala aan co-morbide gezondheidsklachten. Er is onvoldoende bewijs dat melatonine effectief is in de reductie van deze slaapproblemen, noch in het verlagen van de gezondheidsrisico's van onregelmatige diensten, en bewijs dat melatonine helpt om overdag te kunnen slapen na een nachtdienst is van lage kwaliteit [86]; het gebruik van melatonine bij onregelmatige diensten wordt daarom niet aangeraden [87]. Anderzijds bestaat wel de mogelijkheid om melatonine in te zetten bij het resetten en/of stabiliseren van het ritme ná een periode van onregelmatige diensten vergelijkbaar met de inzet bij intrinsieke circadiane slaap-waakritmestoornissen.

## 4.2 MELATONINE BIJ SPECIFIEKE PATIËNT POPULATIES

*Aanbevelingen en wetenschappelijk bewijs voor het gebruik van melatonine bij specifieke patiënt populaties met slaapproblemen:*

### Kinderen

#### *Kinderen met slaapproblemen*

Hoewel er nauwelijks onderzoek is verricht naar de langetermijneffecten van melatonine, wordt melatonine veilig geacht voor kinderen vanaf een leeftijd van 6 maanden. Ook bij kinderen en adolescenten kent melatonine vooral zijn plek bij de behandeling van circadiane ritme slaap-waakstoornissen. De timing is nog niet uitgebreid onderzocht, maar wordt over het algemeen net iets korter voor bedtijd gekozen dan bij volwassenen: 2-3 uur voor de DLMO of 3-4 uur voor het huidige moment van inslapen [88]. In tegenstelling tot volwassenen wordt melatonine bij kinderen ook regelmatig ingezet bij inslaapproblematiek op basis van insomnie. Vanzelfsprekend heeft bij deze problematiek een gedragsmatige behandeling, met verbetering van de slaaphygiëne en de aanpak van ongewenste gedragspatronen de voorkeur. Maar bij sommige kinderen, met name bij bijkomende ontwikkelingsproblematiek, zoals ADHD, ASS of een verstandelijke beperking, of wanneer er inslaapproblemen ontstaan na start van stimulantia, kan aanvullende behandeling nodig zijn. Voor deze indicatie moet melatonine kort voor het slapen gaan gegeven worden (ongeveer 30 tot 60 minuten) en is soms een wat hogere dosis nodig (0,1–2 mg). Recente meta-analyses laten zien dat melatonine bij kinderen effectief is bij deze indicatie, met name bij kinderen met onderliggende co-morbiditeit zoals een verstandelijke beperking, ADHD of ASS [70, 89-91].

Waar de gangbare consensus is dat melatonine geen plek heeft bij doorslaapproblemen, maken kinderen met ASS hierop een uitzondering. Recente studies wijzen erop dat melatonine MGA in een dosering van 2 tot 10 mg zowel het inslapen als het doorslapen verbetert [92], met ook blijvend effect bij metingen tot 1 jaar [93]. Het werkingsmechanisme is hierbij onbekend. Aangezien melatonine qua bijwerkingsprofiel veel gunstiger is dan andere medicaties die het doorslapen bevorderen, zoals antihistaminica, benzodiazepines en antipsychotica, lijkt het vooralsnog de moeite waard bij kinderen met ASS eerst melatonine MGA te proberen alvorens op andere medicatie over te gaan.

#### *Melatonine als premedicatie of tijdens diagnostische procedures bij kinderen*

Melatonine wordt in toenemende mate onderzocht en ingezet als premedicatie voor operaties of om slaap te bevorderen tijdens procedures zoals MRI of EEG bij kinderen. [94-96]<sup>1,2</sup> Hierbij worden hogere doseringen gebruikt dan voor de behandeling van slaapproblemen.



Op dit moment zijn de beschikbare studies nog van onvoldoende kwaliteit om het effect met zekerheid vast te stellen [95] maar in de praktijk worden de volgende dosering en timing aangehouden:

< 4 jaar: dosering 0,5 mg/kg, max 3 mg, timing: 45 minuten voor het plakken;

> 4 jaar: dosering 6mg, timing: 60 minuten voor het plakken.

Het advies is daarbij om, zodra het kind slaapt, nog 15 minuten te wachten en dan te beginnen met de procedure.

## Ouderen

### *Chronische insomnie*

Volgens de Europese richtlijnen wordt melatonine niet aanbevolen als behandeling voor insomnie bij volwassenen [69]. Melatonine MGA (2mg) is geregistreerd voor de behandeling van insomnie vanaf > 55 jaar. Deze registratie is echter gebaseerd op een beperkt aantal studies. In een klein onderzoek waarin werd gekeken naar het effect van melatonine versus placebo op objectieve slaap middels een polysomnografie, was er alleen een effect op de inslaaptijd (7 min) en geen effect op de totale slaaptijd of het wakker worden in de nacht [97]. Dit blijkt ook uit een aantal systematische reviews: bij patiënten met slaapstoornissen heeft melatonine een minimaal effect op het inslapen (5-7 min eerder) en geen bewezen effect op het doorslapen [19, 98]. De werkgroep adviseert daarom geen melatonine MGA voor te schrijven bij ouderen met insomnie.

### *Patiënten met dementie*

Bij ouderen en zeker bij patiënten met dementie neemt het circadiane ritme in amplitude af en ook de melatonineproductie neemt af [19, 23, 99]. Er is bewijs dat lichttherapie overdag de slaap-waakcyclus van patiënten met dementie kan verbeteren [100]. Theoretisch zou melatonine met gereguleerde afgifte de amplitude van het circadiane ritme kunnen vergroten, door de melatonineconcentraties tijdens de nacht te verhogen en het ritme van de biologische klok te versterken. Er is nog onvoldoende bewijs dat melatonine de slaap van deze patiëntengroep verbetert [101]. Meer onderzoek naar het effect van melatonine bij patiënten met dementie is nodig.

### *REM-slaap gedragsstoornis*

Van een andere orde is de klinische toepassing van melatonine bij REM-slaap gedragsstoornis (REM sleep behaviour disorder, RBD). RBD is een vorm van onbewuste en ongewenste gedragingen tijdens de REM slaap, waarvan de incidentie toeneemt met het ouder worden. Het is een vorm van REM parasomnie waarbij er een afwezigheid is van de normaal aanwezige spieratonie tijdens REM slaap. Hierdoor kan droominhoud worden uitgevoerd. RBD kan aanvankelijk geïsoleerd voorkomen (iRBD) en blijkt later dan vaak een prodromale fase te zijn van Parkinsonisme. Daarnaast kan RBD het gevolg zijn van een andere neurologische aandoening en/of het gebruik van bepaalde medicijnen [102-104]. Wanneer symptomatische medicamenteuze behandeling van RBD wordt overwogen, om de impact van de gedragingen op de nachtslaap van patiënten en partners zo laag mogelijk te houden, zijn melatonine en clonazepam de eerste keuze [103, 105, 106]. Melatonine heeft daarbij vaak een gunstiger bijwerkingenprofiel [107]. Het werkingsmechanisme van melatonine in de behandeling van RBD is onvoldoende opgehelderd, en daarmee de beste timing en dosering ook.

De gebruikelijke doseringen variëren van 3 tot 15 mg, wat aanzienlijk meer is dan bij inzet van melatonine voor andere indicaties. Toch treden bij deze hoge doseringen in geval van RBD vaak weinig bijwerkingen op. Er wordt verondersteld dat de belangrijkste werking verloopt via de rol van melatonine in het re-structureren en resynchroniseren van het circadiane systeem. Dit sluit aan bij de disfunctie van het circadiane systeem met verminderd endogeen melatoninesignaal bij Parkinson(isme) [108]. Vanuit die hypothese zou melatonine MGA op een vast tijdstip vlak voor het slapen gaan het meest effectief zijn [109]. Over de effectiviteit van de behandeling is enige controverse. Verder onderzoek naar het werkingsmechanisme van melatonine bij RBD *in vivo* en betere, gerandomiseerde onderzoeken zijn nodig om tot een beter oordeel te komen.

### Volwassen psychiatrische patiënten

Er wordt toenemend onderzoek gedaan naar de toepassing van melatonine bij allerlei psychiatrische populaties. Resultaten zijn niet eenduidig. Methodologisch is ook best wat aan te merken op de studies. Om goed onderbouwde aanbevelingen te doen is meer onderzoek nodig. Op dit moment verschillen indicaties en overwegingen om melatonine in te zetten in principe niet van patiënten zonder psychiatrische klachten, en uiteraard pas na adequate diagnostiek van het slaapprobleem. Verder is bekend dat verschillende psychofarmaca, veelal via hun invloed op de serotonine beschikbaarheid, melatonineproductie kunnen beïnvloeden. De klinische relevantie lijkt in de praktijk niet groot, maar wat exact de voor- en nadelen zijn is niet goed onderzocht.

### *Belang van aandacht voor slaap*

Aandacht voor het verbeteren van slaap bij patiënten met een psychiatrische stoornis is van groot belang, omdat slaapverbetering bijdraagt aan een sneller herstel van de psychiatrische klachten en terugval vaak voorkomt [110]. Vrijwel alle slaapstoornissen komen bij psychiatrische patiënten meer voor dan in de algemene bevolking, waarbij insomnie het vaakst wordt gezien [111, 112]. Er zijn in psychiatrische populaties geen vergelijkende onderzoeken gedaan tussen melatonine en geregistreerde hypnotica of cognitieve gedragstherapie voor insomnie [113]. Melatonine is wel in meerdere gerandomiseerde studies bij psychiatrische patiënten met slaapproblemen vergeleken met placebo, zonder eenduidige resultaten.

### *Depressie*

Volgens een review uit 2021 [113] kan melatonine met gereguleerde afgifte na falen van de normale richtlijnopties overwogen worden voor de behandeling van insomnie bij depressieve patiënten. Beperkte, positieve effecten op de slaap (niet op stemming) werden beschreven bij een dosering van 2-10 mg melatonine MGA 1-2 uur voor bedtijd [114]. Andere studies spreken dit tegen, wat de waarde van dit advies duidelijk beperkt: bijvoorbeeld 6 mg melatonine MGA gedurende 4 weken zorgde niet voor meer slaap- en stemmingsverbetering in vergelijking met placebo in 33 depressieve patiënten [115]. Melatonine is ook in een handvol studies onderzocht bij seizoensgebonden depressie, zonder overtuigende effecten te vinden.

### *Ontwikkelingsstoornissen*

Bij patiënten met ontwikkelingsstoornissen (met name bij ADHD) komt DSWPD veel voor. Melatonine wordt in deze doelgroep op eenzelfde manier ingezet als bij DSWPD-patiënten zonder ontwikkelingsstoornissen. Melatonine in een dosering van 0,5 mg 3 uur voor de DLMO gedurende 3 weken zorgde in 51 volwassen ADHD-patiënten niet alleen voor een vervroeging van de slaapfase maar ook voor een vermindering van ADHD-symptomen [116]. Bij combinatie met lichttherapie was de verschuiving in slaapfase nog iets sterker (ongeveer 2 uur tegenover 1,5 uur met monotherapie melatonine). Een beperking van deze RCT is dat een onderzoekarm met enkel lichttherapie niet werd meegenomen. Melatonine bij volwassen patiënten met een autisme spectrum stoornis is zeer beperkt onderzocht. In een recente meta-analyse [117] naar de effecten van melatonine bij patiënten met ASS, was maar één van de 15 geïncludeerde studies gericht op toepassing bij volwassenen (waarbij het ook nog ging om agomelatine). Een kleinere studie in 6 volwassenen met ASS suggereert dat de positieve effecten van melatonine 3-9 mg op slaap vergelijkbaar zijn met die gevonden worden bij kinderen [118]. De werkgroep is van mening dat er op dit moment onvoldoende bewijs is om melatonine in te zetten bij volwassenen met ASS zonder circadiane ritme slaap-waakstoornissen.

### *Schizofrenie*

Bij patiënten met schizofrenie zijn er enkele aanwijzingen dat het gebruik van melatonine zinvol kan zijn voor het verbeteren van de slaap, maar ook voor het verminderen van sommige metabole bijwerkingen van antipsychotica en bewegingsstoornissen, zoals tardieve dyskinesie [119]. Er zijn echter ook studies met negatieve uitkomsten. Over de toepassing van de acute- versus gereguleerde afgifte-variant wordt nog getwist.

### *Verslaving*

In de behandeling van verslaving aan benzodiazepines is er zeer beperkt bewijs voor het voorschrijven van melatonine [120]. Hoewel het de kans op succesvol afbouwen niet vergroot, lijkt melatonine de slaapkwaliteit tijdens de benzodiazepinenafbouw te kunnen verbeteren [121]. Inzet bij andere verslavingsproblematiek lijkt niet zinvol: een dosering van 5 mg acute afgifte melatonine in patiënten met alcoholafhankelijkheid leidde niet tot meer slaapverbetering dan placebo [122].

### Patiënten met verstandelijke beperking

Slaapproblemen komen zeer veel voor bij mensen met een verstandelijke beperking en zijn multifactorieel bepaald [123]. Naast de verstandelijke beperking is er vaak sprake van comorbiditeit op somatisch, psychiatrisch vlak of ontwikkelingsstoornissen. Er is een bepaalde mate van zorgafhankelijkheid. De organisatie van deze zorg sluit vaak niet aan bij het circadiane ritme van de persoon met verstandelijke beperking, waardoor er sprake kan zijn van tegenstrijdige Zeitgebers. Echter, wanneer er naast de verstandelijke beperking ook ASS, een prikkelverwerkingsstoornis, of chronische hyperarousal speelt, kunnen lichamelijke signalen van slaperigheid door het stijgen van de melatonine in de avond onvoldoende gevoeld worden. Exogeen melatonine in lage dosis (0,1-2 mg) 30-60 minuten voor het slapen gaan lijkt het effect van de endogene melatoninestijging te versterken, waardoor het effect wel wordt ervaren en het inslapen wordt bevorderd [124]. Beschikbaar onderzoek betreft vaak kinderen, er is weinig onderzoek bij volwassenen met een verstandelijke beperking als groep beschikbaar.

Ook bij patiënten met een verstandelijke beperking kan melatonine ingezet worden indien er circadiane ritme slaap-waakstoornissen spelen, echter dient er dan wel rekening gehouden te worden met een hoger risico op stapeling. Er zijn in ieder geval twee syndromen bekend waarbij melatonine een rol speelt in de slaapproblemen, welke hier kort belicht zullen worden: het Smith-Magenis syndroom en het Angelman syndroom.

### *Smith-Magenis syndroom*

Doorslaapproblemen worden gezien bij 65-100% van de mensen met het Smith-Magenis syndroom. Hierbij wordt een omgekeerd 24-uurs melatonineritme gevonden [125-127]. De melatoninespiegel stijgt vanaf 06.00 uur 's ochtends, piekt rond 14.00 uur en daalt vanaf 22.00 uur. Behandeling van de slaapproblemen bestaat uit een lage dosering melatonine in

de avond, zodat in ieder geval 's nachts de melatoninespiegels goed zijn. Dit kan gecombineerd worden met 's ochtends een  $\beta$ -blokker, zoals metoprolol.  $\beta$ -blokkers blokkeren de productie van melatonine en kunnen dus voor lage spiegels overdag zorgen. Terugkerende slaapproblemen kunnen wijzen op een stapeling van melatonine.

#### *Angelman syndroom*

Slaapproblemen worden gezien bij 20-80% van de mensen met het Angelman syndroom. Alhoewel inmiddels duidelijk is dat de slaapproblemen bij Angelman samenhangen met een verminderde opbouw van slaapdruk en niet van een stoornis in de melatonineproductie, zijn de nachtelijke melatoninespiegels vaak opvallend laag en reageren de slaapproblemen meestal goed op behandeling met melatonine. De dosis dient daarbij laag gehouden te worden, aangezien de meeste mensen met het Angelman Syndroom melatonine traag afbreken [128-130].

## 5. CONCLUSIES & EXPERT OPINION

Endogeen melatonine fungeert als een signaalstof van de biologische klok en speelt een belangrijke rol in de slaap-waakregulatie. Exogeen melatonine is niet zomaar een slaappil, maar een chronobioticum dat aangrijpt op het functioneren van de biologische klok. Melatonine is daarom in eerste instantie geïndiceerd voor slaapstoornissen veroorzaakt door verstoringen van de biologische klok.

### *Expert opinion 1: Melatonine is een geneesmiddel*

Het gebruik van melatonine moet gebaseerd zijn op kennis van de werking van het circadiane systeem, omdat heel lage doseringen van melatonine al fysiologische effecten kunnen hebben. De timing van melatonine inname is een cruciaal aspect en is gebaseerd op de fase-responsecurve van melatonine. De timing en dosering zullen bovendien op de individuele patiënt moeten worden afgestemd. De kennishiaten rondom de evidence-based toepassing van melatonine en rondom de langetermijneffecten van melatonine zijn momenteel nog groot. De risico's op slaapverstoringen bij ongecontroleerd gebruik van melatonine als zelfzorgmiddel zijn evident. Ten aanzien van de verkrijgbaarheid van melatonine is er daarom een unaniem signaal vanuit de werkgroep: **Melatonine, in alle doseringen, moet alleen op recept verkrijgbaar zijn en worden voorgeschreven door een zorgprofessional met kennis van het circadiane systeem.**

### *Expert opinion 2: melatonine is een medicijn en moet behoren tot basisverzekerde zorg*

Circadiane ritme slaap-waakstoornissen zoals DSWPD, ASWPD en non24SWD worden behandeld met chronotherapie, waaronder lichttherapie. Melatonine kan daarbij essentieel zijn om effect te bereiken van het resetten of stabiliseren van het slaap-waakritme. In specifieke patiëntpopulaties met slaapproblemen, bijvoorbeeld bij RBD, kan er los van circadiane ritme slaap-waakstoornissen een zinvolle indicatie bestaan voor het gebruik van melatonine. **Melatonine voorgeschreven aan patiënten met de juiste indicatie moet onder basisverzekerde zorg vallen.**

### *Expert opinion 3: DLMO-meting moet behoren tot declarabele diagnostiek*

Om de juiste behandeling te kunnen inzetten, is een goede diagnosestelling van groot belang. Het onderscheid tussen slaapproblemen zoals chronische insomnie versus een circadiane ritme slaap-waakstoornis is niet altijd goed te maken. Het is van belang om deze diagnose tijdig te herkennen, omdat een niet herkende verstoorde circadiane ritmiek vaak jarenlang impactvol disfunctioneren geeft op school, werk of privé, met alle gevolgen van dien.

Een DLMO-meting kan in sommige gevallen essentieel zijn om uitkomst te bieden aan de diagnosestelling en/of behandeling, waarbij de noodzaak van het aantal samples wordt bepaald door de zorgprofessional. In de praktijk kan de drempel echter relatief hoog zijn voor het inzetten van een DLMO-meting, omdat dit geen verzekerde diagnostiek betreft. Hierdoor kan een diagnose gemist worden.

**De DLMO-bepaling moet onder basisverzekerde zorg vallen, mits aangevraagd door een zorgprofessional en met de juiste indicatie.**

## REFERENTIES

1. Wesselhoeft, R., et al., *Use of hypnotic drugs among children, adolescents, and young adults in Scandinavia*. Acta Psychiatr Scand, 2021. **144**(2): p. 100-112.
2. Li, J., et al., *Trends in Use of Melatonin Supplements Among US Adults, 1999-2018*. JAMA, 2022. **327**(5): p. 483-485.
3. Koopman-Verhoeff, M.E., et al., *Melatoninegebruik en slaapproblemen bij schoolgaande Nederlandse kinderen*. JGZ Tijdschrift voor jeugdgezondheidszorg, 2020. **52**(5): p. 132-136.
4. Dollins, A.B., et al., *Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(5): p. 1824-8.
5. Munday, K., et al., *Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin*. Sleep, 2005. **28**(10): p. 1271-8.
6. Lewy, A.J., et al., *Melatonin entrains free-running blind people according to a physiological dose-response curve*. Chronobiol Int, 2005. **22**(6): p. 1093-106.
7. Garcia-Parrilla, M.C., E. Cantos, and A.M. Troncoso, *Analysis of melatonin in foods*. Journal of Food Composition and Analysis, 2009. **22**(3): p. 177-183.
8. Reiter, R.J., D.X. Tan, and A. Galano, *Melatonin: exceeding expectations*. Physiology (Bethesda), 2014. **29**(5): p. 325-33.
9. Burgess, H.J., et al., *Human phase response curves to three days of daily melatonin: 0.5 mg versus 3.0 mg*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(7): p. 3325-31.
10. Zorginstituut. *Farmacotherapeutisch Kompas*. 2022; Available from: <https://farmacotherapeutischkompas.nl>.
11. Braam, W., et al., *CYP1A2 polymorphisms in slow melatonin metabolisers: a possible relationship with autism spectrum disorder?* J Intellect Disabil Res, 2013. **57**(11): p. 993-1000.
12. Zhou, S.F., et al., *Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2*. Drug Metab Rev, 2010. **42**(2): p. 268-354.
13. Independer. *Independer*. overzicht middelen voor slapeloosheid, polis 2023 2022; Available from: <https://www.independer.nl/zorgverzekering/intro.aspx>.
14. Wyatt, J.K., et al., *Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day*. Am J Physiol, 1999. **277**(4 Pt 2): p. R1152-63.
15. Dijk, D.J. and C.A. Czeisler, *Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans*. J Neurosci, 1995. **15**(5 Pt 1): p. 3526-38.
16. Pevet, P., *Melatonin receptors as therapeutic targets in the suprachiasmatic nucleus*. Expert Opin Ther Targets, 2016. **20**(10): p. 1209-18.
17. Claustrat, B., J. Brun, and G. Chazot, *The basic physiology and pathophysiology of melatonin*. Sleep Med Rev, 2005. **9**(1): p. 11-24.
18. Claustrat, B. and J. Leston, *Melatonin: Physiological effects in humans*. Neurochirurgie, 2015. **61**(2-3): p. 77-84.



19. Auld, F., et al., *Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders*. Sleep Med Rev, 2017. **34**: p. 10-22.
20. Acuna-Castroviejo, D., et al., *Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions*. Cell Mol Life Sci, 2014. **71**(16): p. 2997-3025.
21. Burgess, H.J., V.L. Revell, and C.I. Eastman, *A three pulse phase response curve to three milligrams of melatonin in humans*. J Physiol, 2008. **586**(2): p. 639-47.
22. Sack, R.L., et al., *Human melatonin production decreases with age*. J Pineal Res, 1986. **3**(4): p. 379-88.
23. Scholtens, R.M., et al., *Physiological melatonin levels in healthy older people: A systematic review*. J Psychosom Res, 2016. **86**: p. 20-7.
24. Skene, D.J. and D.F. Swaab, *Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease*. Exp Gerontol, 2003. **38**(1-2): p. 199-206.
25. Kunz, D., et al., *A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion*. Neuropsychopharmacology, 1999. **21**(6): p. 765-72.
26. Farajnia, S., et al., *Evidence for neuronal desynchrony in the aged suprachiasmatic nucleus clock*. J Neurosci, 2012. **32**(17): p. 5891-9.
27. Rzepka-Migut, B. and J. Paprocka, *Melatonin-Measurement Methods and the Factors Modifying the Results. A Systematic Review of the Literature*. Int J Environ Res Public Health, 2020. **17**(6).
28. Gabel, V., et al., *Differential impact in young and older individuals of blue-enriched white light on circadian physiology and alertness during sustained wakefulness*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 7620.
29. Maas, M.B., et al., *Factors Disrupting Melatonin Secretion Rhythms During Critical Illness*. Crit Care Med, 2020. **48**(6): p. 854-861.
30. Brismar, K., L. Mogensen, and L. Wetterberg, *Depressed melatonin secretion in patients with nightmares due to beta-adrenoceptor blocking drugs*. Acta medica Scandinavica, 1987. **221**(2): p. 155-158.
31. Huiberts, L.M. and K. Smolders, *Effects of vitamin D on mood and sleep in the healthy population: Interpretations from the serotonergic pathway*. Sleep Med Rev, 2021. **55**: p. 101379.
32. Hartter, S., et al., *Effects of caffeine intake on the pharmacokinetics of melatonin, a probe drug for CYP1A2 activity*. Br J Clin Pharmacol, 2003. **56**(6): p. 679-82.
33. Facciola, G., et al., *Cytochrome P450 isoforms involved in melatonin metabolism in human liver microsomes*. Eur J Clin Pharmacol, 2001. **56**(12): p. 881-8.
34. Benloucif, S., et al., *Measuring Melatonin in Humans*. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2008. **4**(1): p. 66-69.
35. Keijzer, H., et al., *Evaluation of salivary melatonin measurements for Dim Light Melatonin Onset calculations in patients with possible sleep-wake rhythm disorders*. Clin Chim Acta, 2011. **412**(17-18): p. 1616-20.
36. Nagtegaal, E., et al., *Correlation between concentrations of melatonin in saliva and serum in patients with delayed sleep phase syndrome*. Ther Drug Monit, 1998. **20**(2): p. 181-3.
37. Sletten, T.L., et al., *Timing of sleep and its relationship with the endogenous melatonin rhythm*. Front Neurol, 2010. **1**: p. 137.
38. LeBourgeois, M.K., et al., *Circadian phase and its relationship to nighttime sleep in toddlers*. J Biol Rhythms, 2013. **28**(5): p. 322-31.

39. Crowley, S.J., et al., *A longitudinal assessment of sleep timing, circadian phase, and phase angle of entrainment across human adolescence*. PLoS One, 2014. **9**(11): p. e112199.
40. Fourtillan, J.B., et al., *Bioavailability of melatonin in humans after day-time administration of D(7) melatonin*. Biopharm Drug Dispos, 2000. **21**(1): p. 15-22.
41. Waldhauser, F., et al., *Bioavailability of oral melatonin in humans*. Neuroendocrinology, 1984. **39**(4): p. 307-13.
42. Harpsoe, N.G., et al., *Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review*. Eur J Clin Pharmacol, 2015. **71**(8): p. 901-9.
43. Aldhous, M., et al., *Plasma concentrations of melatonin in man following oral absorption of different preparations*. Br J Clin Pharmacol, 1985. **19**(4): p. 517-21.
44. Lemoine, P. and N. Zisapel, *Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia*. Expert Opin Pharmacother, 2012. **13**(6): p. 895-905.
45. Deacon, S. and J. Arendt, *Melatonin-induced temperature suppression and its acute phase-shifting effects correlate in a dose-dependent manner in humans*. Brain Res, 1995. **688**(1-2): p. 77-85.
46. Scandlyn, M.J., E.C. Stuart, and R.J. Rosengren, *Sex-specific differences in CYP450 isoforms in humans*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2008. **4**(4): p. 413-24.
47. Mark, P.J., et al., *Rhythmic Three-Part Harmony: The Complex Interaction of Maternal, Placental and Fetal Circadian Systems*. J Biol Rhythms, 2017. **32**(6): p. 534-549.
48. Vine, T., G.M. Brown, and B.N. Frey, *Melatonin use during pregnancy and lactation: A scoping review of human studies*. Braz J Psychiatry, 2022. **44**(3): p. 342-348.
49. Illnerová, H., M. Buresová, and J. Presl, *Melatonin rhythm in human milk*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **77**(3): p. 838-41.
50. Carloni, S., et al., *Melatonin Pharmacokinetics Following Oral Administration in Preterm Neonates*. Molecules, 2017. **22**(12).
51. Merchant, N.M., et al., *Pharmacokinetics of melatonin in preterm infants*. Br J Clin Pharmacol, 2013. **76**(5): p. 725-33.
52. Arendt, J., *Melatonin: characteristics, concerns, and prospects*. J Biol Rhythms, 2005. **20**(4): p. 291-303.
53. Cajochen, C., et al., *Daytime melatonin administration enhances sleepiness and theta/alpha activity in the waking EEG*. Neurosci Lett, 1996. **207**(3): p. 209-13.
54. Wirz-Justice, A. and S.M. Armstrong, *Melatonin: nature's soporific?* J Sleep Res, 1996. **5**(2): p. 137-41.
55. Cagnacci, A., et al., *Homeostatic versus circadian effects of melatonin on core body temperature in humans*. J Biol Rhythms, 1997. **12**(6): p. 509-17.
56. Kräuchi, K., et al., *Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature*. Am J Physiol, 1997. **272**(4 Pt 2): p. R1178-88.
57. Lok, R., et al., *Daytime melatonin and light independently affect human alertness and body temperature*. J Pineal Res, 2019. **67**(1): p. e12583.
58. Kräuchi, K., et al., *Warm feet promote the rapid onset of sleep*. Nature, 1999. **401**(6748): p. 36-7.
59. Markwald, R., et al., *Effects of the melatonin MT-1/MT-2 agonist ramelteon on daytime body temperature and sleep*. Sleep, 2010. **33**: p. 825-831.

60. van Geijlswijk, I.M., H.P. Korzilius, and M.G. Smits, *The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis*. *Sleep*, 2010. **33**(12): p. 1605-14.
61. Lareb. *Bijwerkingen Centrum Lareb*. 2022; Available from: <https://www.lareb.nl/>.
62. Rajaratnam, S.M., et al., *Melatonin phase-shifts human circadian rhythms with no evidence of changes in the duration of endogenous melatonin secretion or the 24-hour production of reproductive hormones*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(9): p. 4303-9.
63. Malow, B.A., et al., *Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2021. **60**(2): p. 252-261 e3.
64. van Geijlswijk, I.M., et al., *Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011. **216**(1): p. 111-20.
65. Boafo, A., et al., *Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective*. *Nat Sci Sleep*, 2019. **11**: p. 1-10.
66. Mantle, D., et al., *Efficacy and safety of supplemental melatonin for delayed sleep-wake phase disorder in children: an overview*. *Sleep Med X*, 2020. **2**: p. 100022.
67. Auger, R.R., et al., *Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline*. *J Clin Sleep Med*, 2015. **11**(10): p. 1199-236.
68. Dahlitz, M., et al., *Delayed sleep phase syndrome response to melatonin*. *Lancet*, 1991. **337**(8750): p. 1121-4.
69. Riemann, D., et al., *European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia*. *J Sleep Res*, 2017. **26**(6): p. 675-700.
70. Choi, K., et al., *Efficacy of melatonin for chronic insomnia: Systematic reviews and meta-analyses*. *Sleep Med Rev*, 2022. **66**: p. 101692.
71. Zwart, T.C., et al., *Long-Term Melatonin Therapy for Adolescents and Young Adults with Chronic Sleep Onset Insomnia and Late Melatonin Onset: Evaluation of Sleep Quality, Chronotype, and Lifestyle Factors Compared to Age-Related Randomly Selected Population Cohorts*. *Healthcare (Basel)*, 2018. **6**(1).
72. Cain, S.W., et al., *Sex differences in phase angle of entrainment and melatonin amplitude in humans*. *J Biol Rhythms*, 2010. **25**(4): p. 288-96.
73. Zee, P.C., *Melatonin for the treatment of advanced sleep phase disorder*. *Sleep*, 2008. **31**(7): p. 923; author reply 925.
74. Flynn-Evans, E.E., et al., *Circadian Rhythm Disorders and Melatonin Production in 127 Blind Women with and without Light Perception*. *J Biol Rhythms*, 2014. **29**(3): p. 215-224.
75. Berson, D.M., F.A. Dunn, and M. Takao, *Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock*. *Science*, 2002. **295**(5557): p. 1070-1073.
76. Abbott, S.M., *Non-24-hour Sleep-Wake Rhythm Disorder*. *Neurol Clin*, 2019. **37**(3): p. 545-552.
77. Hayakawa, T., et al., *Clinical analyses of sighted patients with non-24-hour sleep-wake syndrome: a study of 57 consecutively diagnosed cases*. *Sleep*, 2005. **28**(8): p. 945-52.

78. Malkani, R.G., et al., *Diagnostic and Treatment Challenges of Sighted Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder*. J Clin Sleep Med, 2018. **14**(4): p. 603-613.
79. Rijn van, K.J. and K.W. Kralingen, *A case series of non-24-hour-Sleep Wake Disorder (N24SWD) in sighted patients.*, in *25th Congress of the European Sleep Research Society*. 2020: online.
80. Uchiyama, M. and S.W. Lockley, *Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder in Sighted and Blind Patients*. Sleep Med Clin, 2015. **10**(4): p. 495-516.
81. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, ed. M. Kryger, T. Roth, and W.C. Dement. Vol. Sixth edition. 2017: Elsevier.
82. Hack, L.M., et al., *The effects of low-dose 0.5-mg melatonin on the free-running circadian rhythms of blind subjects*. J Biol Rhythms, 2003. **18**(5): p. 420-429.
83. Lewy, A.J., et al., *Capturing the circadian rhythms of free-running blind people with 0.5 mg melatonin*. Brain Res, 2001. **918**(1-2): p. 96-100.
84. Arendt, J., *Approaches to the Pharmacological Management of Jet Lag*. Drugs, 2018. **78**(14): p. 1419-1431.
85. Herxheimer, A. and K.J. Petrie, *Melatonin for the prevention and treatment of jet lag*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(2): p. Cd001520.
86. Liira, J., et al., *Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **2014**(8): p. CD009776.
87. Gezondheidsraad, *Nachtwerk en gezondheidsrisico's: mogelijkheden voor preventie*. 2015, Gezondheidsraad: Den Haag.
88. Bruni, O., et al., *Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations*. Eur J Paediatr Neurol, 2015. **19**(2): p. 122-33.
89. Wei, S., et al., *Efficacy and safety of melatonin for sleep onset insomnia in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Sleep Med, 2020. **68**: p. 1-8.
90. Parker, A., et al., *Oral melatonin for non-respiratory sleep disturbance in children with neurodisabilities: systematic review and meta-analyses*. Dev Med Child Neurol, 2019. **61**(8): p. 880-890.
91. Larsson, I., et al., *Sleep interventions for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic literature review*. Sleep Med, 2023. **102**: p. 64-75.
92. Gringras, P., et al., *Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2017. **56**(11): p. 948-957.e4.
93. Maras, A., et al., *Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2018.
94. Impellizzeri, P., et al., *Premedication with melatonin vs midazolam: efficacy on anxiety and compliance in paediatric surgical patients*. Eur J Paediatr, 2017. **176**(7): p. 947-953.
95. Ahmed, J., et al., *Melatonin for non-operating room sedation in paediatric population: a systematic review and meta-analysis*. Arch Dis Child, 2022. **107**(1): p. 78-85.
96. Alix, J.J.P., et al., *Sleep deprivation and melatonin for inducing sleep in paediatric electroencephalography: a prospective multicentre service evaluation*. Dev Med Child Neurol, 2019. **61**(2): p. 181-185.

97. Luthringer, R., et al., *The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia*. *Int Clin Psychopharmacol*, 2009. **24**(5): p. 239-49.
98. Ferracioli-Oda, E., A. Qawasmi, and M.H. Bloch, *Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders*. *PLoS One*, 2013. **8**(5): p. e63773.
99. Huang, Y.L., et al., *Age-associated difference in circadian sleep-wake and rest-activity rhythms*. *Physiol Behav*, 2002. **76**(4-5): p. 597-603.
100. van Maanen, A., et al., *The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis*. *Sleep Med Rev*, 2016. **29**: p. 52-62.
101. McCleery, J. and A.L. Sharpley, *Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. **11**(11): p. Cd009178.
102. *International classification of sleep disorders*, . Vol. 3rd ed. . 2014, Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine.
103. Aurora, R.N., et al., *Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD)*. *J Clin Sleep Med*, 2010. **6**(1): p. 85-95.
104. Cesari, M., et al., *Video-polysomnography procedures for diagnosis of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) and the identification of its prodromal stages: guidelines from the International RBD Study Group*. *Sleep*, 2022. **45**(3).
105. Howell, M., et al., *Management of REM sleep behavior disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline*. *J Clin Sleep Med*, 2022.
106. Roguski, A., et al., *A Neurologist's Guide to REM Sleep Behavior Disorder*. *Front Neurol*, 2020. **11**: p. 610.
107. Byun, J.I., et al., *Comparative efficacy of prolonged-release melatonin versus clonazepam for isolated rapid eye movement sleep behavior disorder*. *Sleep Breath*, 2022.
108. Weissová, K., et al., *Circadian rhythms of melatonin and peripheral clock gene expression in idiopathic REM sleep behavior disorder*. *Sleep Med*, 2018. **52**: p. 1-6.
109. Kunz, D., S. Stotz, and F. Bes, *Treatment of isolated REM sleep behavior disorder using melatonin as a chronobiotic*. *J Pineal Res*, 2021. **71**(2): p. e12759.
110. Wulff, K., et al., *Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease*. *Nat Rev Neurosci*, 2010. **11**(8): p. 589-99.
111. Krystal, A.D., *Psychiatric disorders and sleep*. *Neurol Clin*, 2012. **30**(4): p. 1389-413.
112. Soehner, A.M., K.A. Kaplan, and A.G. Harvey, *Insomnia comorbid to severe psychiatric illness*. *Sleep Med Clin*, 2013. **8**(3): p. 361-371.
113. Palagini, L., et al., *International Expert Opinions and Recommendations on the Use of Melatonin in the Treatment of Insomnia and Circadian Sleep Disturbances in Adult Neuropsychiatric Disorders*. *Front Psychiatry*, 2021. **12**: p. 688890.
114. Dolberg, O.T., S. Hirschmann, and L. Grunhaus, *Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder*. *Am J Psychiatry*, 1998. **155**(8): p. 1119-21.
115. Serfaty, M.A., et al., *A randomized double-blind placebo-controlled trial of treatment as usual plus exogenous slow-release melatonin (6 mg) or placebo for sleep disturbance and depressed mood*. *Int Clin Psychopharmacol*, 2010. **25**(3): p. 132-42.
116. van Andel, E., et al., *Effects of chronotherapy on circadian rhythm and ADHD symptoms in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and delayed sleep phase syndrome: a randomized clinical trial*. *Chronobiol Int*, 2021. **38**(2): p. 260-269.

117. Nogueira, H.A., et al., *Melatonin for sleep disorders in people with autism: Systematic review and meta-analysis*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2023. **123**: p. 110695.
118. Galli-Carminati, G., N. Deriaz, and G. Bertschy, *Melatonin in treatment of chronic sleep disorders in adults with autism: a retrospective study*. Swiss Med Wkly, 2009. **139**(19-20): p. 293-6.
119. Duan, C., Z.M. Jenkins, and D. Castle, *Therapeutic use of melatonin in schizophrenia: A systematic review*. World J Psychiatry, 2021. **11**(8): p. 463-476.
120. Das, A., M. Prithviraj, and P.S. Mohanraj, *Role of Melatonin in the Management of Substance Addiction: A Systematic Review*. Cureus, 2022. **14**(7): p. e26764.
121. Onaolapo, O.J. and A.Y. Onaolapo, *Melatonin in drug addiction and addiction management: Exploring an evolving multidimensional relationship*. World J Psychiatry, 2018. **8**(2): p. 64-74.
122. Gendy, M.N.S., et al., *Melatonin for Treatment-Seeking Alcohol Use Disorder patients with sleeping problems: A randomized clinical pilot trial*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 8739.
123. van de Wouw, E., H.M. Evenhuis, and M.A. Echteld, *Prevalence, associated factors and treatment of sleep problems in adults with intellectual disability: a systematic review*. Res Dev Disabil, 2012. **33**(4): p. 1310-32.
124. McDonagh, M.S., R. Holmes, and F. Hsu, *Pharmacologic Treatments for Sleep Disorders in Children: A Systematic Review*. J Child Neurol, 2019. **34**(5): p. 237-247.
125. De Leersnyder, H., *Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome: from symptoms to treatment*. Trends Endocrinol Metab, 2006. **17**(7): p. 291-8.
126. De Leersnyder, H., et al., *Circadian rhythm disorder in a rare disease: Smith-Magenis syndrome*. Mol Cell Endocrinol, 2006. **252**(1-2): p. 88-91.
127. De Leersnyder, H., et al., *Beta 1-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome*. J Med Genet, 2003. **40**(1): p. 74-8.
128. Buonfiglio, D., et al., *Angelman syndrome and melatonin: What can they teach us about sleep regulation*. J Pineal Res, 2020. **69**(4): p. e12697.
129. Braam, W., et al., *Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial*. J Child Neurol, 2008. **23**(6): p. 649-54.
130. Braam, W., et al., *Medische zorg voor patienten met een verstandelijke beperking*. 2014: Prelum.