



Complementair werkend apotheker bij de Huizer Apotheek en DeVitamineapotheek.nl en het Integraal Medisch Centrum Amsterdam. Hij is gespecialiseerd in interacties tussen reguliere en complementaire medicatie.

Melatonine is niet alleen slaapverwekkend

Het lichaamseigen hormoon melatonine wordt door de pijnappelklier geproduceerd en verzorgt ons dag/nachtritme. Duisternis stimuleert de synthese en afgifte in het lichaam, licht onderdrukt dat. Het suggereert betrokkenheid bij het circadiane ritme, evenals bij de regulering van diverse lichaamsfuncties.^[1,2] Melatonine staat vooral bekend om de toepassing bij jetlag en slaapproblemen. Maar is het wel zo'n slaapverwekkend stofje?

Melatonine verbetert de slaap door verkorte inslaaptijden, verlengde slaapduur en een verbeterd slaappatroon.^[3-5] Bij een verminderde lichtval op het oogvlies wordt dopaminesecretie geremd en melatoninesecretie gestimuleerd. Oraal wordt melatonine voor veel klachten ingezet zoals jetlag, slapeloosheid, ploegendienststoornis, circadiane ritmestoornissen, snelle oogbeweging maar ook benzodiazepinen-ontwenning en stoppen met roken.

Chronisch benzodiazepinegebruik leidt tot verlaagde melatoninespiegels. Suppletie met melatonine zou daarom de slaapkwaliteit verbeteren; met name ontwenningsslapeloosheid bij stoppen met benzodiazepines.^[6] In de literatuur worden veel aandoeningen vermeld waarbij melatonine kan worden ingezet die niet direct gerelateerd zijn aan ons circadiane ritme, zoals pijn bij prikkelbaar darmsyndroom,^[7-9] anti-aging,^[10-12] vermindering van de toxische effecten van doxorubicine,^[13] remming van de maagzuursecretie^[14] en verlaging van het cholesterolgehalte.^[15,16]

Melatonine werkt ook bloeddrukverlagend door ontspanning van het gladde spierweefsel in de aorta, door een rechtstreekse werking op de hypothalamus of vanwege zijn antioxidatieve eigenschappen.^[17,18]

Recent is de rol van melatonine beschreven bij SARS-CoV-2. Het geheime wapen van SARS-CoV-2 is een eiwit, een zogenaamd *spike*-proteïne, aan het oppervlak van het virus waarmee het zich hecht aan de receptor ACE2 op lichaamscellen. Een geactiveerd SARS-CoV-2 kan een heftige immunoreactie uitlokken met een mogelijk dodelijke 'cytokinestorm'. Opmerkelijk in de epidemiologie van SARS-CoV-2 is dat het kinderen onder negen jaar niet lijkt te treffen terwijl bij oudere kinderen de infectie

vrijwel altijd mild lijkt te verlopen. Een hypothese voor het feit dat kinderen vrijwel niet en ouderen juist ernstiger worden getroffen is het verschil in melatonineproductie tussen deze twee groepen.

Een andere weg waarlangs melatonine SARS-CoV-2 dempt is het remmen van de expressie van ACE2-receptoren op celmembranen. Minder ACE2 op de celmembraan betekent minder bindingsmogelijkheden voor SARS-CoV-2.^[19,20] Een optimale melatonineproductie lijkt dus bescherming te kunnen bieden tegen de ernstige gevolgen die besmetting met dit coronavirus met zich mee kan brengen (zie figuur).

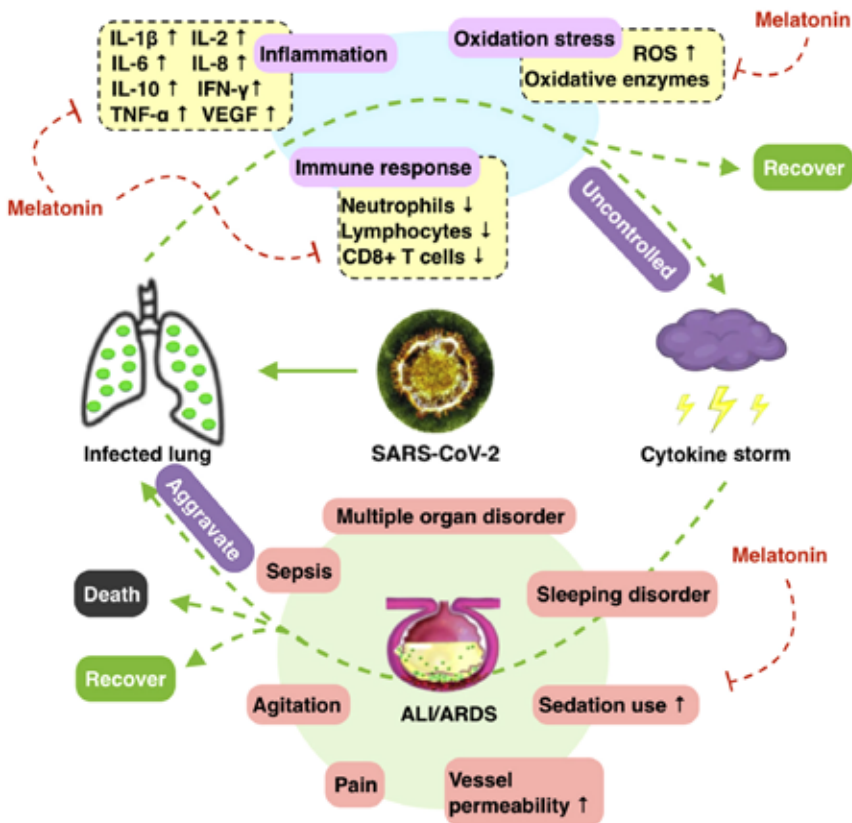
In vergelijking met volwassenen produceren jonge kinderen veel meer melatonine: tot wel tien keer meer. De melatonineproductie neemt af met de leeftijd. Dit gegeven zou kunnen verklaren waarom bij ouderen de immunoreactie tegen het coronavirus vele malen sterker is dan bij kinderen.

De synthese van melatonine wordt gestimuleerd door duisternis. Het melatonineniveau is dan ook het hoogst vóór het slapengaan. Hoeveel melatonine wordt afgescheiden varieert per persoon. De endogene piekwaarde is 's nachts het hoogst. Na suppletie is de piekconcentratie 350 tot 10.000 keer hoger.

Endogeen melatonine, gesynthetiseerd door de epifyse, komt snel vrij in de bloedbaan en vervolgens in andere lichaamsvloeistoffen. Oraal gesuppleerd melatonine wordt ook snel geabsorbeerd; de piek-serumspiegel treedt op binnen twee uur. Na ongeveer een uur is de hoeveelheid endogeen melatonine in het serum gehalveerd, terwijl gesuppleerd melatonine al na 12-45 minuten is gehalveerd.

Oraal toegediende melatonine heeft een biologische beschikbaarheid van 10-56%. Veroudering en blootstelling aan magnetische velden hebben een vermindering van de synthese tot gevolg. Het is de vraag of de endogene secretie werkelijk afneemt met de leeftijd, of dat die wordt veroorzaakt door onze lifestyle, voeding en regulier geneesmiddelgebruik.^[21]

Hypothese: SARS-CoV-2 treft ouderen heftiger dan kinderen door verschil in melatonineproductie.



FIGUUR. Pathogenese van Covid-19 en de mogelijk aanvullende rol van melatonine.^[31]

Melatonine remt de afbraak in de lever van veel reguliere geneesmiddelen.

Resultaten van dieronderzoek suggereren ook dat melatonine de effectiviteit van bepaalde antihypertensiva vermindert; het zou in combinatie met antihypertensiva het risico op hypertensie zelfs kunnen verhogen.

Melatonine kan de immunofunctie stimuleren en een immunosuppressieve therapie verstoren.^[26] Vermijd daarom de combinatie van melatonine met azathioprine, cyclosporine, mycofenolaat en tacrolimus. Enig klinisch bewijs suggereert dat melatonine ook bij bepaalde patiënten de frequentie van epileptische aanvallen kan verhogen, met name bij kinderen met neurologische beperkingen.^[27] Theoretisch kan melatonine de effecten van anticonvulsiva remmen. Pas daarom erg op bij de combinatie van melatonine bij patiënten met epilepsie die ingesteld zijn op onder andere fenobarbital, valproïnezuur, gabapentine, carbamazepine, fenytoïne. Melatonine heeft een sederend effect en kan daardoor het versuffende effect van geneesmiddelen versterken.

Melatonine heeft helaas veel invloed op ons cytochroom P450-systeem, het lever-enzymstelsel dat verantwoordelijk is voor de metabolisering van lichaamsvreemde stoffen in ons lijf; het heeft een remmende invloed op CYP1A2, 2C19, 2D6 en 3A4. Dat zijn feitelijk de belangrijkste CYP-enzymen die tekenen voor de afbraak van veel reguliere geneesmiddelen; onder vele andere olanzapine, theofylline, verapamil, amitriptyline, citalopram, omeprazol, flecaïnide, haloperidol, ondansetron, paroxetine, cyclosporine en veel soorten statines.

Remming van deze CYP-enzymen betekent een verminderde afbraak van specifieke geneesmiddelen en dus een verhoogde kans op bijwerkingen. Melatonine geeft een klinisch relevante interactie met antistollingsmiddelen zoals de vitamine K-antagonisten acenocoumarol en fenprocoumon maar ook met aspirine en clopidogrel.^[22] Het werkingsmechanisme is echter onbekend.

Sommige onderzoeken suggereren dat melatonine het glucosegebruik zou kunnen schaden en de insuline-resistentie zou verhogen.^[23] Het bewijs is echter niet evident, maar het is toch raadzaam om de bloedsuikerspiegel goed te controleren indien melatonine wordt toegepast bij diabetici. Melatonine is niet gecontra-indiceerd bij diabetespatiënten.

Enig klinisch bewijs suggereert dat het nemen van melatonine de bloeddruk verlaagt bij gezonde volwassenen.^[17,24] Ook lijkt melatonine de systolische en diastolische bloeddruk te verlagen bij personen met hoge bloeddruk 's nachts of onbehandelde essentiële hypertensie. Daarentegen lijkt het de bloeddruk juist te verhogen bij patiënten die antihypertensiva gebruiken. Directe afgifte van 5 mg melatonine 's nachts in combinatie met nifedipine verhoogt de systolische bloeddruk met gemiddeld 6,5 mmHg, de diastolische bloeddruk met gemiddeld 4,9 mmHg.^[25]

Tot slot: is melatonine veilig om langdurig te suppleren? Ja, dat bleek zo in klinisch onderzoek met doses tot 12 mg per dag. Toch wordt vaak aangeraden om dagelijkse doses te beperken tot 3 mg per dag voor kinderen en zuigelingen van 6 maanden of ouder, en 5 mg per dag voor adolescenten.^[28] Er bestaat enige bezorgdheid dat het gebruik van melatonine de gonadale ontwikkeling bij kinderen nadelig zou kunnen beïnvloeden.^[29] Hoewel er aanwijzingen zijn dat langdurig gebruik van melatonine bij kinderen de puberteit kan vertragen, omvat het beschikbare onderzoek slechts drie kleine observationele studies met onvolledige follow-up en slechte metingen van puberale timing.^[30] Er is nog onvoldoende betrouwbare informatie beschikbaar over de veiligheid van melatonine bij zeer langdurig gebruik.

Gezien de diverse eigenschappen en toepassingsgebieden, maar ook het interactieprofiel van melatonine, kunnen we concluderen dat melatonine zeker niet alleen slaapverwekkend is. Indien u melatonine wil toepassen en uw patiënt gebruikt veel reguliere geneesmiddelen, laat u dan goed adviseren door een expert op interactiegebied.

www.devitamineapotheek.nl

U vindt de volledige bronvermelding op pagina 44 van dit tijdschrift en op www.orthofyto.com bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen hier inloggen.