

## Zijn er “evidence based” indicaties voor medische toepassingen bij verstandelijk gehandicapten?

**Wiebe Braam**  
‘s Heeren Loo, locatie Wekerom  
Gouverneur Kremers Centrum Maastricht

expertisecentrum slaapstoornissen bij mensen met een verstandelijke beperking



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zijn er “evidence based” indicaties voor medische toepassingen bij verstandelijk gehandicapten?

expertisecentrum slaapstoornissen bij mensen met een verstandelijke beperking

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Prevalentie slaapproblemen

### Autisme Spectrum Stoornis

- ASS 45-85%

### Verstandelijke beperking

- Kinderen 58-85%
- Volwassenen 15-50%
- MCG 30%

expertisecentrum slaapstoornissen bij mensen met een verstandelijke beperking

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Bij genetische syndromen:

- **Sanfilippo** 80%  
(in- en doorslaapproblemen, lawaai)
- **Smith-Magenis syndroom** 75%  
(omgekeerd 24 uurs slaap waak ritme)
- **Rett syndroom** 70%  
(in- en doorslaapproblemen, lawaai)
- **Tubereuze sclerose** 60%  
(in- en doorslaapproblemen)

### Bij genetische syndromen:

- **Angelman syndroom** 60%  
(in-en doorslaapproblemen, lawaai)
- **Prader-Willi syndroom** 40%  
(doorslaapproblemen, slaperig overdag, OSAS)
- **Down syndroom** 35%  
(in- en doorslaapproblemen, co-sleep, OSAS)

## Meta analyse melatonine bij ID (2009)

DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY

REVIEW

### Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis

WIEBE BRAAM MD<sup>1</sup> | MARCEL G SMITS MD PhD<sup>2</sup> | ROBERT DIDDEN PhD<sup>3</sup> | HUBERT KORZILIUS PhD<sup>4</sup> |  
INGEBORG M VAN GEIJLSWIJK PHARM<sup>5</sup> | LEOPOLD M G CURFS PhD<sup>6</sup>

<sup>1</sup> 's Heeren Loo Ziekte, Welsum, the Netherlands; <sup>2</sup> Godefrida Walhof Hospital, Ede, the Netherlands; <sup>3</sup> Radboud University, Nijmegen/Trajectum, Zutphen, the Netherlands; <sup>4</sup> Radboud University, Nijmegen, the Netherlands; <sup>5</sup> Utrecht University, Utrecht, the Netherlands; <sup>6</sup> Academic Hospital Maastricht/University Maastricht, the Netherlands.

Correspondence to: Dr Wiebe Braam at 's Heeren Loo Ziekte, PO BOX 75, 6710 BB Ede, the Netherlands.  
E-mail: Wiebe.Braam@shloos.nl

**PUBLICATION DATA**  
Accepted for publication 4th November 2008.

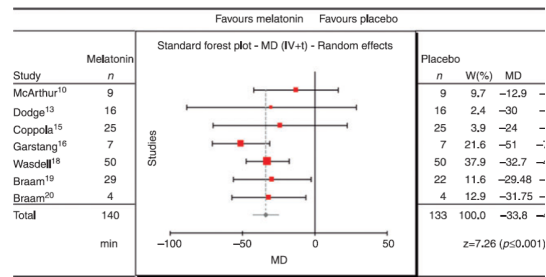
**ACKNOWLEDGEMENT**  
This study was supported by a research grant from 's Heeren Loo Zorggroep Steunfonds.

Recent meta-analyses on melatonin has raised doubts as to whether melatonin is effective in treating sleep problems in people without intellectual disabilities. This is in contrast to results of several trials on melatonin in treating sleep problems in individuals with intellectual disabilities. To investigate the efficacy of melatonin in treating sleep problems in individuals with intellectual disabilities, we performed a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials of melatonin in individuals with intellectual disabilities and sleep problems. Data were

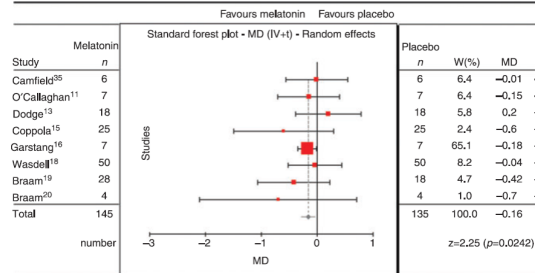
Table II: Trial designs of studies included in meta-analysis

First author	Study course (d)						Time of melatonin administration	Melatonin dose (mg)	
	Base	Period 1	Interval	Period 2	Interval	Period 3			
Carrfield et al. <sup>26</sup>	7	14	7	14	7	14	6pm	0.5 or 1.0	Fixed, depending on age
McArthur et al. <sup>10</sup>	7	28	7	28			1h before fixed bedtime	2.5, 5, or 7.5	Fixed, depending on body weight
O'Callaghan et al. <sup>11</sup>	14	14	7	14			20min before usual bedtime	5	Fixed
Dodge et al. <sup>13</sup>	7	14	7	14			8pm	5	Fixed
Coppola et al. <sup>15</sup>	0	28	7	28			At bedtime	3, 6, or 9	depending result higher dose each week
Garstang et al. <sup>16</sup>	7	28	7	28			NS	5	Fixed
Wasdell et al. <sup>18</sup>	7	10	3-5	10			20-30min before desired bedtime	5	Fixed
Braam et al. <sup>19</sup>	7	28 <sup>a</sup>					6pm (< 6y) or 7pm (> 6 y)	2.5, or 5	Fixed, depending on age
Braam et al. <sup>20</sup>	7	28 <sup>a</sup>					6pm (< 6y) or 7pm (> 6 y)	2.5, or 5	Fixed, depending on age

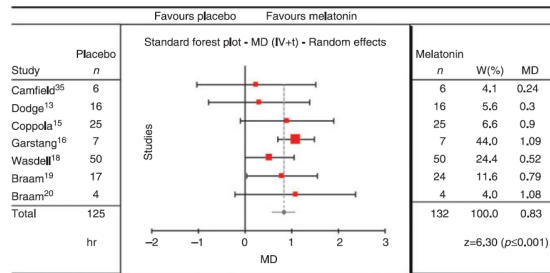
### Effect melatonine op inslaap latentie



### Effect melatonine op nachtelijk wakker worden



## Effect melatonine op totale slaapduur



expertisecentrum slaapstoornissen bij mensen met een verstandelijke beperking

## Meta analyse melatonine bij autisme (2011)

DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY

REVIEW

### Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis

DANIEL A ROSSIGNOL<sup>1</sup> | RICHARD E FRYE<sup>2</sup>

<sup>1</sup> International Child Development Research Center, Melbourne, FL, USA; <sup>2</sup> Division of Child and Adolescent Neurology and Children's Learning Institute, Department of Pediatrics, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA.

Correspondence to Dr Daniel Rossignol at 3800 West Eau Gallie Blvd, Melbourne, FL 32934, USA. Email: rossignol@gmail.com

#### PUBLICATION DATA

Accepted for publication 24th February 2011.  
Published online 19th April 2011.

#### ABBREVIATIONS

ASD Autism spectrum disorders  
ASMT Acetylserotonin methyltransferase  
5-SM 5-Substitotrymelatonin

**AIM** The aim of this study was to investigate melatonin-related findings in autism spectrum disorders (ASD), including autistic disorder, Asperger syndrome, Rett syndrome, and pervasive developmental disorders, not otherwise specified.

**METHOD** Comprehensive searches were conducted in the PubMed, Google Scholar, CINAHL, EMBASE, Scopus, and ERIC databases from their inception to October 2010. Two reviewers independently assessed 36 studies that met the inclusion criteria. Of these, meta-analysis was performed on five randomized double-blind, placebo-controlled studies, and the quality of these trials was assessed using the Downs and Black checklist.

expertisecentrum slaapstoornissen bij mensen met een verstandelijke beperking

The meta-analysis found significant improvements with large effect sizes in:

sleep onset latency (66min compared with baseline (p < 0.001))

sleep duration (73min compared with baseline) (p < 0.001)  
but not in nighttime awakenings. (p = 0.10)

expertisecentrum slaapstoornissen bij mensen met een verstandelijke beperking

### What this paper adds

- Physiological levels of melatonin and/or melatonin derivatives are commonly below average in ASD and correlate with autistic behavior.
- Abnormalities in melatonin-related genes may be a cause of low melatonin levels in ASD.
- This study indicates that treatment with melatonin significantly improves sleep duration and sleep onset latency in ASD.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Bestaat er zoiets als melatonine deficientie?

Lage melatonine spiegels bij:

- mensen met een autistische stoornis
- diverse genetische syndromen met VB

---

---

---

---

---

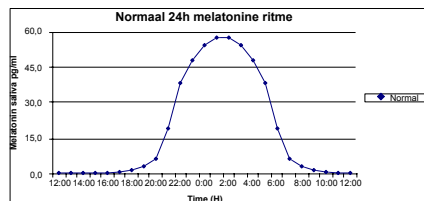
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

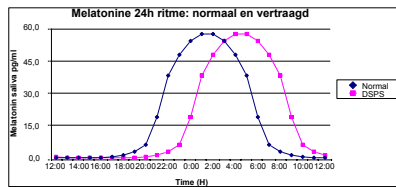
---

---

---

---

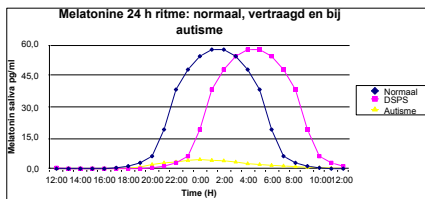
---



## Circadiane ritme stoornis

Behandelen vertraagde slaaphase syndroom met melatonine

Timing start melatonine curve (DLMO) belangrijk



Hier beoogt behandeling met melatonine niet het verschuiven van het ritme

maar het creëren van een fysiologisch 'normaal' ritme

---

---

---

---

---

---

---

---

Kenmerken 'loss of response to melatonin':

Aanvankelijk succesvolle behandeling

Na enkele weken effectverlies:

- steeds vroeger wakker worden
- (terugkeer van) doorslaapproblemen

---

---

---

---

---

---

---

---

Melatonine spiegels overdag > 50pg/ml:

Oorzaak:

Te trage afbraak van melatonine  
CYP1A2 poor metaboliser

---

---

---

---

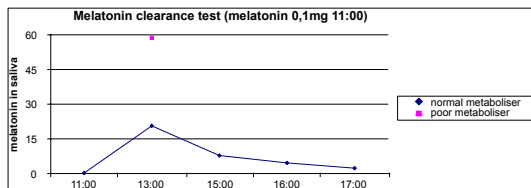
---

---

---

---

## Melatonine clearance test



expertisecentrum slaapstoornissen bij mensen met een verstandelijke beperking

## Melatonine

Halfwaardetijd: 30 – 45 minuten

Biologische beschikbaarheid:

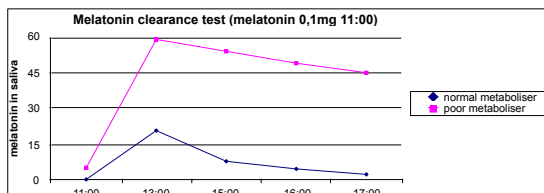
Mannen:  $14,3 \pm 7\%$

Vrouwen  $15,9 \pm 6\%$

Laag als gevolg van 'first pass effect' lever

expertisecentrum slaapstoornissen bij mensen met een verstandelijke beperking

## Melatonine clearance test



expertisecentrum slaapstoornissen bij mensen met een verstandelijke beperking



## Melatonine

Halfwaardetijd: 30 – 45 minuten CYP1A2 PM  
> 3 uur

Biologische beschikbaarheid:  
Mannen: 14,3 ± 7% > 50%  
Vrouwen 15,9 ± 6%

Laag als gevolg van 'first pass effect' lever Hoog door beperkt 'first pass effect'

### Loss of response to melatonin treatment is associated with slow melatonin metabolism

W. Braam,<sup>1,2,3</sup> J. van Geijlswijk,<sup>1,4</sup> Henry Keijzer,<sup>2</sup> Marcel G. Smits,<sup>2,7</sup> Robert Didden<sup>5,7</sup> & Leopold M. G. Curfs<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> Hareon Leo Ziek-Huis, Willem

<sup>2</sup> Gelderse Vallei Hospital, Ede

<sup>3</sup> Department of Pharmacy, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University, Utrecht

<sup>4</sup> Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Department of Pharmacokinetics and Pharmacotherapy, Faculty of Science, Utrecht University

<sup>5</sup> Radboud University, Nijmegen / Trjectum, Zuydam

<sup>6</sup> Department of Clinical Genetics, Academic Hospital Maastricht / University Maastricht

<sup>7</sup> Governor Koenen Center, University Maastricht, The Netherlands

CYP1A2 poor metaboliser

Hoe vaak komt dit voor?

10 % van de bevolking

Ervaring met melatonine voor metabolisers  
in expertisecentrum slaapproblemen voor  
verstandelijk gehandicapten (2009-2013)

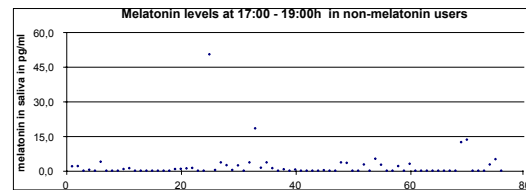
Melatonine spiegels bij:

- patiënten die reeds melatonine gebruiken
- patiënten die géén melatonine gebruiken

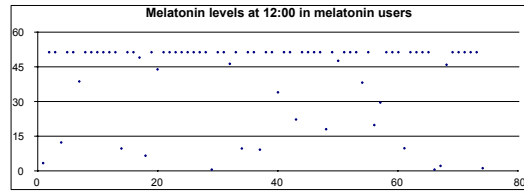
Melatonine spiegels bij:

- patiënten die reeds melatonine gebruiken  
dagmeting 12:00 en 16:00 uur
- patiënten die géén melatonine gebruiken  
avond meting (17:00 - 24:00 uur afh v lft)

### Géén melatonine gebruik (n=76)



## Melatonine gebruikers bij intake (n=74)

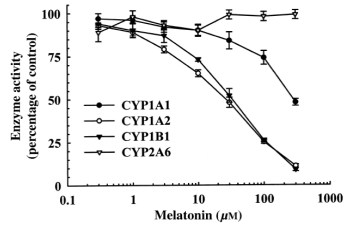


Van de 76 patiënten die géén melatonine gebruikten ontstond bij 40 (=52,8%) na aanvankelijk succesvol gebruik van melatonine na 4 – 12 weken gebruik een afname effect met hoge melatonine dagspiegels

## Hoe ontstaan 24uur hoge melatonine spiegels?

1. Trage afbraak melatonine (CYP1A2)
2. Melatonine remt bij spiegels > 30pg/ml de activiteit van CYP1A2

Chang TK, Chen J, Yang G, Yeung EY. Inhibition of procarcinogen-bioactivating human CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 enzymes by melatonin. J Pineal Res. 2010 Jan;48(1):55-64.



## Richtlijnen voorschrijven melatonine bij mensen met een verstandelijke beperking

Combinatie evidence based en practice based.

Rome oktober 2015

ARTICLE IN PRESS

EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY XXX (2014) 1–12



ELSEVIER

Official Journal of the European Paediatric Neurology Society

Review Article

### Current role of melatonin in pediatric neurology: Clinical recommendations

Oliviero Bruni <sup>a</sup>, Daniel Alonso-Alconada <sup>b,c</sup>, Frank Besag <sup>d</sup>,  
 Valerie Biran <sup>e,f</sup>, Wiebe Braam <sup>g,h</sup>, Samuele Cortese <sup>i,j,k</sup>,  
 Romina Moavero <sup>l,m</sup>, Pasquale Parisi <sup>n</sup>, Marcel Smits <sup>h,o</sup>,  
 Kristiaan Van der Heijden <sup>p</sup>, Paolo Curatolo <sup>l,\*</sup>

Bij voorkeur basis meting vooraf

1. Is sprake van op zich normaal, maar slechts verschoven, ritme?
2. Zijn endogene spiegels laag?

---

---

---

---

---

---

---

---

Is sprake van normaal, maar verschoven ritme?

- kinderen 0,5 – 1 mg
- Volwassenen 1 – 3 mg
- rekening houden met DLMO

Zijn endogene spiegels laag?

- kinderen 0,1 – 0,5 mg
- volwassenen 0,5 – 1 mg
- 1 uur voor bedtijd

---

---

---

---

---

---

---

---

Is sprake van slaapprobleem **tijdens melatonine gebruik?**

1. was indicatie melatonine correct?

---

---

---

---

---

---

---

---

Is sprake van slaapprobleem **tijdens melatonine gebruik?**

2. is er comedicatie die CYP1A2 **remt?**  
(dus risico op melatonine stapeling)

is er comedicatie die CYP1A2 **remt?**  
(dus risico op onvoldoende melatonine effect)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Medicijnen die CYP1A2 remmen (afbraak van melatonine remmen)**

amiodarone (Cordarone®)  
anticonceptiepil  
cimetidine (Tagamet®)  
ciprofloxacine (Ciproxin®)  
echinacea  
famotidine (Pepcidin®)  
fluvoxamine (Fevarin®)  
moclobemide (Aurorix®)  
ofloxacin (Tarivid®)  
perfenazine  
propafenon (Rytmonorm®)  
ropinirol (Adartre®) (Requip®)  
verapamil (Isoptin®) (Tarca®)  
grapefruit sap

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Medicijnen die CYP1A2 activeren (afbraak van melatonine stimuleren)**

carbamazepine (Tegretol®)  
esomeprazol (Nexium®)  
insuline  
lansoprazol (Prezal®)  
omeprazol (Losec®)  
ritonavir (Norvir®) (Kaletra®)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Is sprake van slaapprobleem **tijdens melatonine gebruik?**

3. is sprake van melatonine stapeling door trage afbraak  
meet melatonine spiegel 12 en 16 uur ( $N < 1,0$ )  
pas **daarna** stop tot uitslag bekend is

expertisecentrum slaapproblemen bij mensen met een verstandelijke beperking

---

---

---

---

---

---

---

---

**Als het effect van melatonine na enkele weken weer afneemt is waarschijnlijk sprake van een stoornis in de afbraak van melatonine**

expertisecentrum slaapproblemen bij mensen met een verstandelijke beperking

---

---

---

---

---

---

---

---