

Epilepsie: melatonine

7427

Afkorting: omschrijving afkorting

Datum literatuursearch: 29-04-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken. In de literatuur zijn enkele meldingen van epileptische aanvallen bij gebruik van melatonine, dit betreft zowel patiënten die al bekend zijn met epilepsie, als patiënten die nog niet eerder een epileptische aanval/ insult hebben gehad. In de meeste studies lijkt melatonine veilig en mogelijk effectief in de behandeling van slaapproblemen bij epilepsie (Verma 2021) (Brigo 2016).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Er aanwijzingen dat melatonine de frequentie van epileptische aanvallen kan verminderen bij (specifieke vormen van) epilepsie. Het mogelijke mechanisme hierachter is dat melatonine anti-oxidante en neuroprotectieve eigenschappen heeft, vermoedelijk veroorzaakt door verhoging van de GABA-concentratie en-affiniteit in de hersenen (Tarcin, 2020) (Elkayat, 2010). Een andere verklaring voor de anticonvulsieve eigenschappen van melatonine is dat een betere kwaliteit van slaap leidt tot een reductie in frequentie van epileptische insulten (Brigo 2016). Dat kan onderbouwd worden met het gegeven dat slaapdeprivatie epileptische insulten kan provoceren (richtlijn epilepsie NVN).

Uit de studie van Elkhayat (2010) blijkt mogelijk een relatie tussen hoge dosis melatonine en een toename in frequentie van epileptische aanvallen, al gaat het om slechts 2 kinderen waarbij dit werd gezien.

De belangrijkste kanttekening bij dit rapport is dat in de meeste studies waarin melatonine werd toegediend bij patiënten met epilepsie primair gekeken is naar verbetering van de slaap en niet naar het veiligheidsprofiel van melatonine bij deze specifieke patiëntengroep met epilepsie, bijvoorbeeld eventuele toenames of afnames van aantal epileptische insulten. Ook was de studiepopulatie veelal erg klein.

PICO

P(atient)	Patiënt met epilepsie
I(ntervention)	Melatonine
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Invloed op epilepsie (toename aantal insulten/ epileptische aanvallen)

Zoektermen:

PUBMED: ((epileptic seizure[MeSH Terms]) OR (epilepsy[MeSH Terms]) AND (melatonin[MeSH Terms]))

EMBASE:

Epilepsy AND melatonin AND seizure, epilepsy and convulsion

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Brigo F, Igwe SC, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 11: CD006967. Systematische review	n = 125	Resultaten • In deze review zijn 6 RCT's opgenomen met 125 geïnccludeerde patiënten met epilepsie, voornamelijk kinderen. Melatonine werd toegediend als add-on aan bestaande behandeling met anti-epileptica en vergeleken met add-on placebo aan bestaande behandeling met anti-epileptica. Ook werden behandelingen met verschillende doseringen melatonine opgenomen (5 mg vs. 10 mg). • Alle opgenomen studies hadden methodologische beperkingen. Belangrijkste beperkingen waren dat de primaire uitkomstmaat de effecten van melatonine op het slaap-waakritme was en niet primair gekeken is naar de effectiviteit op het verminderen van aantallen epileptische aanvallen of het veiligheidsprofiel van melatonine bij patiënten met epilepsie. Om die reden kon geen meta-analyse worden uitgevoerd over de beschikbare data. • Twee studies beschreven dat er geen verschil was in het aantal epileptische aanvallen bij behandeling met melatonine. Opmerking auteurs • Definitieve conclusies over de effectiviteit en bijwerkingen van melatonine kunnen niet worden getrokken, vanwege het gebrek aan uniforme, goed gedocumenteerde data. Of een eventueel gunstig effect van melatonine in de behandeling van epilepsie een direct of indirect effect is, is ook niet te concluderen; aanvalsreductie kan een consequentie zijn van een verbetering in slaapkwaliteit. Opmerking SHB • Toename van epileptische aanvallen tijdens de studie was ongetwijfeld geregistreerd of als toevallige bevinding naar voren gekomen als dit opvallend vaak werd waargenomen. Dus ondanks dat het veiligheidsprofiel van melatonine op de aanvalsfrequentie/ernst van epilepsie geen primaire uitkomst is, is het zeker veelzeggend dat deze uitkomst niet als 'toevallige bevinding' is gerapporteerd in de 6 geïnccludeerde RCT's.
Myers KA, Davey MJ, Ching M, Ellis C, Grinton BE, Roten A, Lightfoot PA, Scheffer IE. Randomized Controlled Trial of	n = 13	Resultaten • 13 patiënten met het syndroom van Dravet en slaapproblemen zijn geïnccludeerd, en 13 leeftijd gematchte gezonde patiënten zonder

Melatonin for Sleep Disturbance in Dravet Syndrome: The DREAMS Study. J Clin Sleep Med. 2018; 14: 1697-1704. RCT		slaapproblemen. Het effect van melatonine op de slaap werd bestudeerd. 6 patiënten ontvingen placebo en 7 patiënten kregen 6 mg melatonine 30 minuten voor het slapengaan, gedurende 2 weken. Daarna volgde een week wash-out periode, waarna de eerder behandelde groep met placebo gedurende 2 weken werd behandeld met melatonine en andersom. • Gevalideerde scoringsschalen voor slaapproblemen voor kinderen en kwaliteit van leven voor kinderen met epilepsie werden ingevuld door de (mantel)zorgers. • Er was geen verschil in totale slaaptijd of slaapproblemen tussen melatonine of placebo. Van 11 patiënten rapporteerden geblindeerde (mantel)zorgers een duidelijk verschil m.b.t. de slaap tijdens de behandeling; 8 hiervan rapporteerden een verbetering op melatonine ($P < 0,05$). • Totale slaaptijd was significant verhoogd in de melatonine-groep t.o.v. de placebogroep ($P = 0,002$). • Aantal convulsies kwam bij geen van de patiënten die behandeld werden met melatonine voor t.o.v. 1 patiënt die behandeld werd met placebo. Opmerking auteurs • Patiënten met het syndroom van Dravet bleken zonder interventie meer totale slaaptijd te hebben dan gezonde gematchte controles. Dat was onverwacht. Al zegt totale slaaptijd niks over de kwaliteit van slaap en die is niet onderzocht in deze studie.
Elkhayat HA, Hassanein SM, Tomoum HY, Abd-Elhamid IA, Asaad T, Elwakkad AS. Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy. Pediatr Neurol. 2010; 42: 249-254. Clinical trial (niet dubbel blind)	Score n = 37	Resultaten • 37 kinderen met epilepsie, waarvan 23 met moeilijk te behandelen epilepsie, en 14 kinderen met gecontroleerde aanvallen. In alle geïnccludeerde kinderen werden basale melatoninespiegels gemeten. Ook werden allerlei parameters van de slaap gescoord (duur van de slaap, nachtelijk ontwaken, slaapwandelen, praten in de slaap, tandenknarsen etc). • De patiënten met moeilijk te behandelen epilepsie kregen orale melatonine 1,5 mg 30 min voor bedtijd toegediend gedurende 3 maanden. Dit in aanvulling op hun behandeling met anti-epileptica die gedurende de studieperiode niet wijzigde. Oorspronkelijk werd 3 mg melatonine toegediend, maar nadat in 2 kinderen een toename van aanvalsfrequentie werd

		gezien, werd de dosering verlaagd naar 1,5 mg. • Basale melatoninespiegels bleken niet significant verschillend tussen patiënten met gecontroleerde of ongecontroleerde aanvallen. Patiënten met moeilijk te behandelen epilepsie bleken wel vaker slaapproblemen te ervaren dan patiënten met gecontroleerde epilepsie. De melatoninespiegels overdag gemeten van patiënten met gecontroleerde aanvallen bleken significant lager dan die van de gezonde controlegroep. • Van de 23 patiënten met moeilijk te behandelen epilepsie die melatonine toegediend kregen, rapporteerden 20 patiënten (87%) verbetering in aanvalsfrequentie, ernst van de aanvallen, of beide. De ernst van de aanvallen nam significant af na behandeling met melatonine, de aanvalsfrequentie niet. Bij de overige 3 patiënten (13%) in de behandelde groep werd melatonine gestaakt vanwege toename van de aanvalsfrequentie. 3 patiënten bereikten een normalisering van het EEG gedurende de studie. Diverse slaapparameters verbeterden na toediening van melatonine bij de groep patiënten met moeilijk te behandelen epilepsie. Opmerking auteurs • Door het behandelen van de slaapstoornis herstelt de slaapcyclus en stabiliseert de zuurstofsaturatie (?) waardoor de aanvalsfrequentie af kan nemen bij patiënten met moeilijk te behandelen epilepsie. • Hoge doseringen melatonine zouden proconvulsieve activiteit hebben, door verlagen van de GABA activiteit/concentratie. Dat leek in deze studie ook het geval wanneer 3 mg melatonine werd toegediend, daarom is de dosering verlaagd naar 1,5 mg. • Het type epilepsie() lijkt geen invloed te hebben op de melatoninespiegels of de slaapparameters. Opmerking SHB • Bij 2 kinderen werd een toename in aanvalsfrequentie gezien na toediening van hoge dosering (3 mg) melatonine. Na toediening van 1,5 mg werd hiervan geen melding meer gemaakt. Daaruit zou een dosisafhankelijk effect van melatonine op de toename van aanvalsfrequentie kunnen blijken.
--	--	---

		(0,1-0,5 mg/dag in 1 dosis is de aanbevolen startdosering volgens het Kinderformularium. Met een maximale onderhoudsdosering van 5 mg/dag.)
--	--	---

Ontkrachtend bewijs

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Verma N, Maiti R, Mishra BR, Jha M, Jena M, Mishra A. Effect of add-on melatonin on seizure outcome, neuronal damage, oxidative stress, and quality of life in generalized epilepsy with generalized onset motor seizures in adults: A randomized controlled trial. J Neurosci Res. 2021; 99: 1618-1631. RCT	Score n = 52	Resultaten - RCT met volwassenen met gegeneraliseerde epilepsie met motorische aanvallen, die in de 72 uur voor inclusie een niet-geprovoceerd insult hebben gehad. Geïnccludeerde patiënten werden niet behandeld met onderhoudsbehandeling of die werd minstens 4 wkn voor aanvang van de studie gestaakt. Follow-up duur = 8 wkn. Controlegroep: 52 volwassenen behandeld met valproaat (20 mg/kg/dag) en add-on placebo; interventiegroep: 52 volwassenen behandeld met valproaat en add-on melatonine (3mg/dag) 30 min voor slapengaan. Aanvalsfrequentie tijdens de 8-wkn follow-up: - <u>Controlegroep</u>: van 3 aanvallen gemiddeld (spreiding 1-4 aanvallen) in de 8 wkn voor inclusie naar 1 aanval gemiddeld (spreiding 0-3) tijdens de studie. 23 van de 43 pt (53,5%) had een $\geq 50\%$ reductie in aanvalsfrequentie. 14 van de 43 pt (32,6%) was aanvalsvrij gedurende de studieperiode. - <u>Interventiegroep</u>: van 3 aanvallen gemiddeld (spreiding 2-6) in de 8 wkn voor inclusie naar 0 aanvallen (spreiding 0-2) tijdens de studie. 37 van de 45 pt (82,2%) had een $\geq 50\%$ reductie in aanvalsfrequentie. Dat is een statistisch significant verschil t.o.v. de controlegroep ($p=0,006$). 25 van de 45 pt (55,6%) was aanvalsvrij gedurende de studieperiode. Dat is een statistisch significant verschil t.o.v. de controlegroep ($p=0,034$). - De verandering in aanvalsfrequentie tussen controle-en interventiegroep was statistisch significant ($p=0,016$). - In beide studiegroepen was de hevigheid van de aanvallen statistisch significant afgenomen ($p<0,001$). De gemiddelde verandering van de interventiegroep t.o.v. de controlegroep was statistisch significant ($p=0,039$). - Slaperigheid overdag was vaker aanwezig in de interventiegroep t.o.v. de controlegroep.

		- Kwaliteit van leven was niet significant verhoogd in de interventiegroep. Opmerking SHB: - In de groep patiënten die valproaat met melatonine kreeg, werd een lagere aanvalsfrequentie gezien dan in de groep valproaat met placebo. Mogelijk ook een verminderde hevigheid van aanvallen, maar die resultaten zijn onduidelijk weergegeven. Daarmee is deze studie ontkrachtend bewijs voor een toename van epileptische aanvallen bij gebruik van melatonine bij patiënten met epilepsie.
--	--	---

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Onderstaande studie voldoet niet aan de PICO, omdat geen melatonine werd toegediend.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Tarcin G, Aksu Uzunhan T, Kacar A, Kucur M, Saltik S. The relationship between epileptic seizure and melatonin in children. <i>Epilepsy Behav.</i> 2020; 112: 107345. Prospectieve studie	Resultaten - Single-center prospectieve studie met 2 studiegroepen en 1 controlegroep: - Groep 1: kinderen (<19 jaar) met epilepsie die overdag een epileptisch insult kregen en binnen 30 min na een insult in het ziekenhuis waren om 'postseizure' melatoninespiegels te laten meten. (n=91) Op een dag zonder insult ging de patiënt nogmaals naar het ziekenhuis om de basale melatoninespiegels te laten bepalen. - Groep 2: kinderen (<19 jaar) die nachtelijke epileptische insulten hebben, bevestigd door video-EEG. Bij deze groep werden alleen basale melatoninespiegels op een aanvalsvrije dag bepaald. (n=21) - Controlegroep: kinderen (<19 jaar) zonder neurologische aandoeningen of andere chronische aandoeningen, geen geneesmiddelen in gebruik. (n=137) - Basale melatoninespiegels waren significant lager in de groepen patiënten met epilepsie (groep 1 en 2) t.o.v. de controlegroep. Geen statistisch significant verschil werd gevonden tussen de basale melatoninespiegels en de melatoninespiegels binnen 30 min na een insult, zoals gemeten in groep 1. Opmerkingen auteurs - Kinderen met nachtelijke epilepsie hebben lagere basale melatoninespiegels dan gezonde kinderen. - De anticonvulsieve eigenschappen van melatonine worden vermoedelijk veroorzaakt door verhoging van de GABA concentratie en affiniteit in de hersenen. De lage melatoninespiegels bij de patiënten met epilepsie in deze studie kunnen deze theorie ondersteunen. Al zouden de verschillende vormen van epilepsie anders kunnen reageren op melatonine. - Bij patiënten met ernstige epileptische activiteit in het EEG, bleken de melatoninespiegels niet significant lager dan die van gezonde kinderen in de controlegroep. In tegenstelling tot de patiënten met milde epileptische activiteit tot geen activiteit waar de

	melatoninespiegels wel laag waren, zoals in de resultaten is te zien in de overall groep van patiënten met epilepsie. • Patiënten met therapieresistente epilepsie bleken geen verlaagde melatoninespiegels te hebben. Opmerking SHB • Deze studie laat zien dat melatonine mogelijk werkzaam is bij epilepsie met nachtelijke aanvallen.
--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NVN-richtlijn Epilepsie; 2018	Geen informatie over behandeling van slaapproblemen bij epilepsie met melatonine. Wel informatie over de diagnostiek van epilepsie die relevant kan zijn voor dit beoordelingsrapport: -Met melatonine kan een slaap-EEG verkregen worden; -Een EEG na slaapdeprivatie kan helpen om de diagnose epilepsie te kunnen stellen of bevestigen bij een eerder onduidelijk EEG.

LAREB – Farmacovigilantie rapport

Bijwerkingencentrum Lareb. Overview of reports on adverse drug reactions of melatonin. 17/02/2020 Farmacovigilantie rapport	Resultaten • In de periode september 1997 tot en met november 2019 heeft het Lareb 181 meldingen van bijwerkingen geassocieerd aan gebruik van melatonine ontvangen. In 5 meldingen waren epileptische aanvallen of convulsies gezien na gebruik van melatonine; in 3 meldingen hiervan was de patiënt al bekend met epilepsie. Van de 2 patiënten die nog niet bekend waren met epilepsie herstelde 1 na staken van melatonine. • De 5 meldingen toegelicht: - pt 1 bekend met epilepsie, gebruikt melatonine 5 mg; dosering melatonine verlaagd en onbekend of herstel is opgetreden - pt 2 bekend met epilepsie; melatonine 0,1 mg reeds 2 jaar in gebruik; niet hersteld -pt 3 niet bekend met epilepsie; melatonine forte; epileptische aanval 18 u na inname van melatonine; hersteld na staken -pt 4 bekend met epilepsie; melatonine sterkte onbekend, reeds 4 jaar in gebruik; hersteld met ongewijzigde dosis melatonine -pt 5 niet bekend met epilepsie; melatonine onbekende dosering; epileptische aanval 3 uur na inname melatonine; hersteld na staken Opmerking SHB • 5 meldingen van epilepsie bij gebruik van melatonine in 22 jaar tijd, die niet allemaal volledig gedocumenteerd zijn (herstel na staken is niet altijd bekend). • De 2 patiënten die nog niet bekend waren met epilepsie kregen vrij snel na inname van melatonine een epileptisch insult. De patiënten die reeds bekend waren met epilepsie gebruikten veelal reeds gedurende lange tijd melatonine.
--	--

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Circadin ®; 02-02-2021	Geen melding van toename epileptische aanvallen/insulten.

SPC Slenyto ®; 29-03-2021	Epileptische aanvallen staat gemeld als bijwerking die optreedt met een onbekende frequentie.
SPC melatonine, DMB; 30-03-2020	Tijdens het gebruik van melatonine wordt incidenteel een toename van epileptische aanvallen gerapporteerd. Patiënten met epilepsie moeten daarom voorzichtig zijn met het gebruik van Melatonine.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	25-10-2021