

Verstoorde slaap bij kinderen met ADHD: heeft melatonine een plaats in de behandeling?

E. HOLVOET, L. GABRIËLS

ACHTERGROND Slaapstoornissen komen frequent voor bij kinderen met ADHD en worden verergerd door behandeling met stimulantia. De vraag is of exogeen melatonine bruikbaar is als behandeling.

DOEL Geven van een overzicht van deze slaapstoornissen en bespreken van de evidentie voor de effectiviteit en veiligheid van melatonine als behandeling.

METHODE Literatuuronderzoek uitgevoerd via de databanken Embase, PubMed, PsycINFO en de Cochrane Library met de zoektermen 'ADHD', 'melatonin', 'insomnia', 'methylphenidate', 'side-effects', 'endocrinology'.

RESULTATEN Van de kinderen met ADHD rapporteert 25-50% een verstoord slaappatroon, vooral (chronische) inslaapproblemen ((C)SOI). Beschikbaar onderzoek wijst erop dat melatonine effectief kan zijn in de behandeling hiervan en over het algemeen goed verdragen wordt. Farmaceutische melatoninepreparaten, met indicatie voor gebruik bij kinderen, en op evidentie gebaseerde richtlijnen over dosis en tijdstip van inname ontbreken. Ook systematisch onderzoek naar mogelijke effecten van melatonine op de puberteit en het endocrinologisch systeem is zeer beperkt. Behandeling met melatonine bij kinderen met ADHD en (C)SOI kan men daarom het best reserveren voor hardnekkige insomniaklachten met ernstige impact op het dagelijks functioneren, vooral bij een duidelijke faseverschuiving van het endogene circadiaanse ritme.

CONCLUSIE Melatonine kan op strikte indicatie nuttig zijn in de behandeling van slaapstoornissen bij kinderen met ADHD. Verder onderzoek naar de veiligheid van melatonine is nodig.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)5, 349-357]

TREFWOORDEN ADHD, melatonine, slaapstoornissen, stimulantia

In de klinische praktijk rapporteren ouders van kinderen met een aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) vaak slaapproblemen. De prevalentie hiervan stijgt nog bij een behandeling met stimulantia. In dit artikel geven wij een overzicht van slaapstoornissen bij kinderen met ADHD en van het effect van stimulantia op de slaap. We bespreken de behandeling van slaapstoornissen bij kinderen met ADHD, waarbij we specifiek ingaan op de evidentie voor de effecti-

teit en veiligheid van een behandeling met melatonine.

METHODE

In augustus 2011 voerden wij een literatuuronderzoek uit in de databanken Embase, PubMed, PsycINFO en de Cochrane Library met de volgende zoektermen: 'ADHD', 'insomnia', 'methylphenidate', 'melatonin', 'side effects' en 'endocrinology'. We

beperkten de zoekopdracht tot relevante Engelstalige artikelen, gepubliceerd in de laatste 10 jaar, met als doelgroep kinderen en adolescenten (leeftijd van 0 tot 18 jaar) met ADHD. Deze zoekopdracht leverde in totaal 477 artikelen op, waarvan een groot aantal meermalen als zoekresultaat naar voren kwamen.

Artikelen die niet in overeenstemming gebracht konden worden met onze onderzoeksvraag, artikelen met andere doelgroepen of overlappende inhoud, ingezonden brieven, commentaren en casusbeschrijvingen werden buiten beschouwing gelaten. Op basis van titel en abstract werden 21 artikelen geselecteerd. Resultaten van de geïdentificeerde meta-analyses ($n = 1$), reviews ($n = 9$), gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) ($n = 3$), langetermijnfollow-upstudies ($n = 2$) en andere klinische studies ($n = 6$) werden samengevat.

Daarnaast werden handmatig de referenties van de geselecteerde artikelen nagegaan, wat 16 bijkomende referenties opleverde. Op advies van de referenten werden ten slotte 3 extra artikelen toegevoegd met relevante informatie (Bramble e.a. 2005; Hodgkin e.a. 2011; Takeda e.a. 2012). Dit leverde in totaal 40 artikelen op.

ADHD

ADHD komt wereldwijd voor met een prevalentie van 5% bij schoolgaande kinderen (Polanczyk e.a. 2007). Kernsymptomen van ADHD zijn onoplettendheid, hyperactiviteit en/of impulsiviteit. Niet zelden persisteert de stoornis bij volwassenen. ADHD en de behandeling ervan worden gecompliceerd door een verstoord psychosociaal functioneren en de vaak aanwezige comorbiditeit. Bij 2/3 van de kinderen met ADHD wordt een bijkomende psychiatrische stoornis vastgesteld, met een oppositioneel opstandige gedragstoornis, antisociale gedragsstoornis, stemmingsstoornis of angststoornis als frequentste problematiek (Jensen e.a. 2001; Takeda e.a. 2012).

ADHD EN SLAAP

Ook de relatie tussen ADHD en slaapstoornissen verdient aandacht. Van de ouders van kinderen met ADHD rapporteert 25-50% een verstoord slaappatroon (Weiss & Salpekar 2010). Slaapstoornissen hebben een bijkomende negatieve invloed op juist die domeinen die verstoord zijn door ADHD, zoals volgehouden aandacht, inhibitie en werkgeheugen. Ze veroorzaken bijgevolg een toename in de ernst van ADHD. Slaapstoornissen kunnen echter ook de symptomen van ADHD induceren, waardoor de diagnose van ADHD ten onrechte gesteld kan worden (Van der Heijden e.a. 2005; Weiss & Salpekar 2010). Verder heeft een verstoorde slaap een rechtstreekse impact op de algemene gezondheid en op het functioneren op diverse domeinen, zoals op school en op sociaal en familiaal gebied (Bendz & Scates 2010). Als bijkomend probleem kunnen stimulantia, de eerste stap in de farmacologische behandeling van ADHD, een nadelig effect hebben op het slaappatroon (Van der Heijden e.a. 2005).

Bij kinderen met ADHD worden zowel subjectieve als objectieve slaapafwijkingen vastgesteld. Cortese e.a. (2009) publiceerden hierover een meta-analyse. Subjectief hebben kinderen met adhd meer moeite met naar bed gaan, inslapen, doorslapen en opstaan, en ze hebben last van een meer uitgesproken slaperigheid overdag. Ook rapporteren ouders van de kinderen meer ademhalingsmoeilijkheden tijdens de slaap. Objectieve gegevens worden aangetoond via actigrafie en polysomnografie. Bij kinderen met ADHD vond men een langere inslaaptijd, een kortere werkelijke slaapduur, een slechtere slaapefficiëntie en een verandering in de slaaparchitectuur (sneller doorlopen van de verschillende slaapstadia, berekend per uur). Op de 'multiple sleep latency test' (MSLT), die op een gestandaardiseerde manier slaperigheid overdag meet, zien we bij kinderen met ADHD een kortere inslaaptijd (Cortese e.a. 2009).

(Chronische) inslaapproblemen (sleep onset insomnia; ((C)SOI) komt als slaapstoornis in de ADHD-populatie het vaakst voor; circa 28% van de

kinderen met ADHD die geen medicatie nemen, ondervindt er last van (Hoebert e.a. 2009). Bij kinderen met ADHD en (C)SOI wordt vaak een faseverschuiving van het endogeen circadiaans ritme gezien. In een slaaplaboratorium uit zich dit door een verlengde inslaaptijd en een faseverschuiving naar een later tijdstip van de *dim light melatonin onset* (DLMO), het tijdstip waarop de endogene melatonineconcentratie begint te stijgen (Hoebert e.a. 2009). Dit leidt bij deze kinderen tot inslaapproblemen (Van der Heijden e.a. 2005; Weiss & Salpekar 2010).

Verscheidene andere slaapgerelateerde stoornissen werden in relatie gebracht met ADHD, zoals ademhalingsgebonden slaapprobleem (*sleep disorder breath-related, SDB*), periodieke beenbewegingsstoornis (*periodic limb movement disorder, PLMD*) en *restless legssyndroom* (RLS). Objectieve studies konden de door ouders gerapporteerde relatie tussen SDB en ADHD niet bevestigen. Voor de relatie tussen PLMD of RLS met ADHD zijn de resultaten inconsistent. Ook andere bevindingen wat betreft verstoringen in de slaaparchitectuur zoals een kortere *rapid eye movement* (rem)latentie, een verminderde remslaap, een verhoogd percentage aan deltagolven en een verandering in het aantal slaapspoen zijn inconsistent, zodat geen enkele verstoring in de slaaparchitectuur specifiek lijkt samen te hangen met ADHD (Van der Heijden e.a. 2005).

BEHANDELING VAN ADHD BIJ KINDEREN

Gezien de heterogeniteit en de pervasiviteit van ADHD heeft behandeling ervan in een multidisciplinair kader de voorkeur. Volgens de huidige evidence-based richtlijnen heeft een farmacologische behandeling met stimulantia een belangrijke plaats binnen deze multidisciplinaire aanpak. In de praktijk worden stimulantia dan ook frequent voorgeschreven. Hodgkins e.a. (2011) stelden van 2000 tot 2007 een toename vast in de incidentie en prevalentie van Nederlandse kinderen tussen 6 en 17 jaar die behandeld werden voor ADHD. De meerderheid van de kinderen (98%) startte met een behandeling met stimulantia.

EFFECTEN VAN STIMULANTIA OP DE SLAAP

Onderzoek toont aan dat 64 tot 70% van de kinderen (leeftijd 6 tot 14 jaar) met ADHD die acuut behandeld worden met stimulantia, kampt met klachten van (C)SOI (Weiss e.a. 2006). Stimulantia verhogen de waakzaamheid via hun sympathische werking. Slaapproblemen zouden ook uitgelokt kunnen worden door de rusteloosheid die samenhangt met een *reboundeffect* (Graham e.a. 2011). Ook zouden stimulantia de faseverschuiving van het circadiaans ritme kunnen versterken (Ironside e.a. 2010). Het effect van stimulantia op de slaap wisselt naargelang de gebruikte vorm en het aantal dagdoses.

Studies naar het effect van methylfenidaat op de slaap, uitgevoerd bij kinderen met ADHD tussen 6 en 14 jaar, tonen inconsistente bevindingen. Dit betrof zowel een schema met twee dagdoses (Brown & McMullen 2001; Cohen-Zion & Ancoli-Israel 2004; Schwartz e.a. 2004) als met drie dagdoses (Corkum e.a. 2008; Stein e.a. 1996). Methylfenidaat met een *osmotic-controlled release oral delivery system* (OROS) toont bij kinderen van 6 tot 12 jaar met ADHD eerder weinig effect op de slaapkwaliteit en de slaaparchitectuur (Kim e.a. 2010). Verder blijkt bij kinderen van 6 tot 14 jaar met ADHD dat methylfenidaat een meer uitgesproken negatief effect op de slaap heeft dan atomoxetine (Sangal e.a. 2006).

BEHANDELING VAN SLAAPPROBLEMEN BIJ KINDEREN MET ADHD

Door de beperkte studies en inconsistente bevindingen van die studies zijn er geen evidence-based richtlijnen voor de behandeling van slaapproblemen bij kinderen met ADHD; of ze nu wel of geen stimulantia nemen (Graham e.a. 2011).

In de klinische praktijk start men hiervoor met een grondige anamnese van de huidige en voorafgaande slaapklachten, met aandacht voor het primaire of secundaire karakter van het slaapprobleem. Ook een inventarisatie van de ernst van

de symptomen en de impact ervan op het dagelijks functioneren van het kind en van het gezin is van belang. Een doorverwijzing voor een slaaponderzoek is eerder uitzondering dan regel. Vooral bij vermoeden van een ademhalingsgerelateerde slaapstoornis of bewegingsstoornis tijdens de slaap is polysomnografie aangewezen (Taylor 2009).

De behandeling van slaapproblemen moet aansluiten op een effectieve en optimale controle van de kernsymptomen van ADHD (Ivanenko 2008). Bij persisterende slaapproblemen kan, na een voorzichtige dosisverandering en -planning van methylfenidaat, een medicatieswitch naar OROS-methylfenidaat of atomoxetine overwogen worden (Graham e.a. 2011; Owens e.a. 2010). Naast een optimalisering van de ADHD-symptomen zijn gedragsmatige interventies van belang voor de aanpak van het slaapprobleem: het bijhouden van een slaap-waakdagboek, het volgen van de principes van een goede slaaphygiëne en diverse cognitieve en gedragsmatige therapeutische (CGT) interventies zoals stimuluscontrole, slaaprestrictie en relaxatie (Owens e.a. 2002; Taylor 2009; Weiss e.a. 2006).

Als deze interventies onvoldoende blijken en de chronische slaapproblemen een ernstige impact hebben op het dagelijks functioneren, dan kan men een farmacologische benadering overwegen (Ivanenko & Johnson 2008). Momenteel is er voor deze indicatie echter geen medicatie beschikbaar die door de Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurd is. Alfa-agonisten (clonidine), antihistaminica (difenhydramine), antidepressiva (trazodon), benzodiazepines en atypische antipsychotica vormen een greep uit de off-labelmedicatie die bij kinderen met ADHD en insomnie frequent door kinderartsen van de Verenigde Staten (VS) voorgeschreven wordt. Ook melatonine en kruiden (valeriaan, passiflora) worden hiervoor gebruikt (Owens e.a. 2010). Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG; www.cbg-meb.nl) verwijst in dit verband naar het kinderformularium van het Nederlandse Kenniscentrum Farmacotherapie bij kinderen (NKFK). Daarin vallen

deze middelen in de off-labelklasse voor behandeling van insomnie. Ook het Belgische Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV; www.riziv.fgov.be) deelt deze visie.

MELATONINE

Endogeen melatonine (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is een vetoplosbaar hormoon, voornamelijk geproduceerd in de pijnappelklier (epifyse). De synthese gaat uit van het essentieel aminozuur tryptofaan en loopt via serotonine. De productie en de secretie van endogeen melatonine worden gestuurd vanuit de nucleus suprachiasmaticus, waarop het op zijn beurt een negatieve feedback uitoefent. De melatonineproductie is afhankelijk van de leeftijd; deze start op de leeftijd van 3 maanden met een maximum op de leeftijd van ongeveer 3 jaar. Vanaf de puberteit wordt een scherpe daling gezien (Wynn & Rawlings 2010). Exogeen melatonine heeft zowel chronobiotische als hypnotische effecten (Carr e.a. 2007).

Onderzoek in de VS en Groot-Brittannië naar het voorschrijfgedrag van kinderartsen en (kinder- en jeugd)psychiaters toont aan dat melatonine in de klinische praktijk in toenemende mate wordt voorgeschreven bij slaapproblemen bij kinderen met ADHD (Bramble e.a. 2005, Owens e.a. 2010).

Op korte termijn blijkt exogeen melatonine effectief voor de behandeling van (C)SOI bij kinderen van 6 tot 12 à 14 jaar met ADHD, met een significant kortere inslaaptijd en een langere totale slaapduur (Benz & Scates 2010; Taylor 2009; Van der Heijden e.a. 2007; Weiss e.a. 2005, 2006). Van der Heijden e.a. (2007) toonden een normalisatie van de DLMO-waarden door exogeen melatonine bij kinderen van 6 tot 12 jaar met ADHD, wat erop wijst dat melatonine het circadiaans ritme synchroniseert. Kinderen met ADHD en een vertraagde-slaapfasesyndroom of met een naar een later uur opgeschoven DLMO-waarde kunnen gebaat zijn met een behandeling met melatonine. De genoemde verbeteringen op het vlak van de slaap vertaalden zich echter niet in een significant

effect op het gedrag, op de cognitieve prestaties of op de levenskwaliteit van kinderen met ADHD, mogelijk ten gevolge van een te korte behandelingsduur (Van der Heijden e.a. 2007).

Langetermijnstudies zijn echter schaars. Hoebert e.a. (2009) toonden een effectiviteit op lange termijn aan van melatonine voor de behandeling van (C)SOI bij kinderen van 6 tot 12 jaar met ADHD. Na stopzetting van melatonine kwam de slaapverstoring vaak terug, met heroptreden van de fasevertraging.

Een behandeling met melatonine kan strikte slaap-waakhygiëne of gedragsmatige interventies niet vervangen, maar wel voor bijkomende verbetering zorgen (Carr e.a. 2007). De zeer uiteenlopende doseringen en de gevarieerde tijdstippen van inname in de verschillende studies zijn opvallend en de literatuur komt hierover niet tot een consensus.

Verdere methodologische beperkingen van deze studies zijn o.a. de meestal beperkte steekproeven, wat generalisatie van de bevindingen niet zonder meer mogelijk maakt. Bovendien ontbreekt onderzoek bij kinderen jonger dan 6 jaar. De inclusiecriteria van bovengenoemde RCT's (Van der Heijden e.a. 2007; Weiss e.a. 2006) verschillen o.a. wat betreft het al dan niet innemen van stimulantia. Ten slotte wordt de behandeling met melatonine in studies vooral geëvalueerd aan de hand van vragenlijsten. Gestandaardiseerd lichamenlijk en/of biochemisch onderzoek ontbreekt.

MOGELIJKE BIJWERKINGEN VAN MELATONINE

Kortetermijneffecten

Uit onderzoek blijkt dat exogeen melatonine op korte termijn een effectieve en veilige behandeling is voor de behandeling van (C)SOI bij kinderen met ADHD. Bijwerkingen die vermeld worden in de studies zijn hoofdpijn, nausea, slaperigheid, duizeligheid, buikpijn, neusbloedingen, jeukende huiduitslag, pijnlijke huiduitslag, diarree, sombere stemming en aanhoudende slaapproblemen

(Van der Heijden e.a. 2007; van Geijlswijk e.a. 2011; Weiss e.a. 2006). Ze zijn onafhankelijk van de dosis en worden beschreven als licht en vaak van voorbijgaande aard. Ontwikkeling van tolerantie, afhankelijkheid of ontwenningverschijnselen na het stopzetten werd niet geobserveerd (Bendz & Scates 2010; Taylor 2009; Van der Heijden e.a. 2007; Weiss e.a. 2005, 2006), dit in tegenstelling tot andere hypnotica. Ook lijkt melatonine niet te interfereren met de cognitieve hersenfuncties of met het geheugen (Carr e.a. 2007).

Langetermijneffecten

Slechts enkele studies beschrijven de veiligheid op lange termijn van behandeling met melatonine bij kinderen. Hoebert e.a. (2009) onderzochten effecten en bijwerkingen van melatonine bij Nederlandse kinderen met ADHD en (C)SOI (leeftijd tussen 6 en 12 jaar), na een gemiddelde behandelingsduur van 3,7 jaar. Bijwerkingen waren vergelijkbaar met de vermelde bijwerkingen op korte termijn. Tijdelijke stopzetting van melatonine resulteerde bij 92% van de kinderen in een terugkeer van de klachten van SOI. Van Geijlswijk e.a. (2011) toonden aan dat een langdurige behandeling (gemiddelde duur 3,1 jaar) met melatonine bij Nederlandse kinderen met (C)SOI (leeftijd tussen 6 en 12 jaar) geen belangrijke negatieve invloed had op de slaapkwaliteit, de sociale ontwikkeling en de puberteitsontwikkeling in vergelijking met kinderen zonder (C)SOI. Uit deze bevindingen maakten de auteurs op dat niet kon worden aangetoond dat een langetermijnbehandeling met melatonine bij kinderen onveilig is. Het herhaald verlies van respons na een initieel goede respons en de daaropvolgende dosisverhoging werd beschreven in enkele gevallen (van Geijlswijk e.a. 2011). Dit fenomeen werd in verband gebracht met een trager CYP1A2-metabolisme en heeft een verzadiging van de kinetiek en een herhaald verlies als gevolg. De incidentie van een trage stofwisseling van CYP1A2 is 12-14% (Braam e.a. 2010).

Endocrinologische effecten

Zoals de meeste hormonen heeft melatonine een werking op diverse lichaamssystemen, wat blijkt uit de diverse types receptoren en de ruime verspreiding ervan over diverse orgaanstelsels. Dit betekent een aanzienlijk potentieel voor mogelijke bijwerkingen (Famuyiwa & Adewuya 2008).

Uit onderzoek bij dieren en bij volwassenen blijkt dat endogeen melatonine een regelende invloed heeft op de afscheiding van verschillende andere hormonen. Net zoals melatonine tonen de 24-uurplasmaconcentraties van cortisol, groeihormoon (GH), thyroïdvrijmakend hormoon (TRH), thyroïdstimulerend hormoon (TSH), thyroxine (T_4), oxytocine, vasopressine en insuline een circadiaans ritme.

Melatoninereceptoren (MT1 en MT2) werden aangetoond in de hypothalamus, de hippocampus en het striatum, maar ook ter hoogte van de gastro-intestinale tractus, de bijnier, de bètacellen in de pancreas en de spermatozoa. Diverse studies wijzen op interactie tussen melatonine en de verschillende hormonen, maar bevindingen over een significant effect van exogeen melatonine op de verschillende endocrinologische systemen zijn eerder inconsistent (Barron 2007; Forsling e.a. 1999; Matheus e.a. 2010; Mazzocchi 2004; Peschke 2008).

Wat betreft het reproductiesysteem werd een inhiberend effect van een hoge dosis exogeen melatonine op de ovulatie bij vrouwen (en dus een contraceptief effect) aangetoond (Voordouw e.a. 1992; Weaver 1997). Bij volwassen mannen kan de spermakwaliteit negatief beïnvloed worden door exogeen melatonine (Luboshitzky e.a. 2002).

Bij kinderen gaat de start van de puberteit samen met een uitgesproken daling van de nachtelijke (endogene) melatonineconcentraties (Reiter 1998). Endogeen melatonine zou een inhiberend effect uitoefenen op de reproductieve as via het gonadotropine-releasing hormoon (GnRH). De daling van de nachtelijke melatonineconcentratie zou dan gepaard gaan met een opheffing van deze inhibitie. Dit heeft als gevolg een activatie van GnRH met een vrijkomen van LH en FSH en

de groei van de perifere voortplantingsorganen (Reiter 1998).

Onderzoek naar het effect van exogeen melatonine op de verschillende endocrinologische systemen bij kinderen ontbreekt. Van Geijlswijk e.a. (2010) onderzochten het effect van een langetermijnbehandeling met melatonine op de puberteitsontwikkeling, geëvalueerd via een zelfbeoordelingvragenlijst aan de hand van de puberteitsstadia volgens Tanner. Hierbij vonden zij geen verstoring in het ontstaan van de puberteit en geen verschillen in de vergelijking van de menarche van de meisjes en hun moeders. Gestandaardiseerd lichamelijk en/of biochemisch onderzoek ontbreekt echter. Waakzaamheid voor de invloed van aanhoudende hoge nachtelijke melatonineconcentraties (als gevolg van exogeen melatonine) op het begin van de puberteit blijft raadzaam.

CONCLUSIE

Slaapstoornissen komen frequent voor bij kinderen met ADHD en hebben op zich een bijkomende negatieve invloed op diverse domeinen van het dagelijks functioneren. Ze kunnen de kernsymptomen van ADHD verergeren of zelfs induceren. De literatuur suggereert dat exogeen melatonine effectief is en goed verdragen wordt als behandeling voor kinderen met ADHD en (C)SOI. Het gebrek aan systematisch onderzoek naar de korte- en langetermijneffecten van melatonine op de puberteit en het endocrinologisch systeem noodzaakt echter tot verder onderzoek. Hoewel in de klinische praktijk vaak medicatie voorgeschreven wordt in de aanpak van chronische slaapproblemen bij kinderen, is er momenteel geen medicatie beschikbaar die door de FDA is goedgekeurd. Evidence-based richtlijnen ontbreken.

Een behandeling met melatonine bij kinderen met ADHD en (C)SOI is enkel aangewezen bij hardnekkige insomniaklachten waarbij een niet-medicamenteuze aanpak ontoereikend blijkt. Deze behandeling moet steeds gecombineerd worden met slaap-waakhygiëne en een CGT-aanpak.

✍ Dr. Dries Dieusaert, huisarts, en Anne-Sophie De Decker gaven kritiek op het manuscript van het artikel.

LITERATUUR

- Barron ML. Light exposure, melatonin secretion, and menstrual cycle parameters: an integrative review. *Biol Res Nurs* 2007; 9: 49-69.
- Bendz LM, Scates AC. Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 185-91.
- Braam W, van Geijlswijk I, Keijzer H, Smits MG, Didden R, Curfs LM. Loss of response to melatonin treatment is associated with slow melatonin metabolism. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54: 547-55.
- Bramble D, Feehan C. Psychiatrists' use of melatonin with children. *Child Adolesc Mental Health* 2005; 10: 145-9.
- Brown TE, McMullen WJ jr. Attention deficit disorders and sleep/arousal disturbance. *Ann NY Acad Sci* 2001; 931: 271-86.
- Carr R, Wasdell MB, Hamilton D, Weiss MD, Freeman RD, Tai J, e.a. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res* 2007; 43: 351-9.
- Cohen-Zion M, Ancoli-Israel S. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review of naturalistic and stimulant intervention studies. *Sleep Med Rev* 2004; 8: 379-402.
- Corkum P, Panton R, Ironside S, Macpherson M, Williams T. Acute impact of immediate release methylphenidate administered three times a day on sleep in children with ADHD. *J Pediatr Psychol* 2008; 33: 368-79.
- Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 894-908.
- Famuyiwa O, Adewuya A. Reflections on melatonin: focus on child mental health. *Psychiatr Bull* 2008; 32: 444-8.
- Forsling ML, Wheeler MJ, Williams AJ. The effect of melatonin administration on pituitary hormone secretion in man. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 637-42.
- Geijlswijk IM van, Mol RH, Egberts TC, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacol* 2011; 216: 111-20.
- Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, e.a. European guidelines on managing adverse effects of medications for ADHD. *Euro Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 17-37.
- Heijden KB Van der, Smits MG, Gunning WB. Sleep-related disorders in ADHD: A review. *Clin Pediatr* 2005; 44: 201-10.
- Heijden KB Van der, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 233-41.
- Hodgkin P, Sasané R and Meijer WM. Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: incidence, prevalence and treatment patterns in the Netherlands. *Clin Ther* 2011; 33: 188-203.
- Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res* 2009; 47: 1-7.
- Ironside S, Davidson F, Corkum P. Circadian motor activity affected by stimulant medication in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Sleep Res*, 2010; 19: 546-51.
- Ivanenko A, Johnson K. Sleep disturbances in children with psychiatric disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15: 70-8.
- Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, e.a. ADHD comorbidity findings from the MTa study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 147-58.
- Kim HW, Yoon IY, Cho SC, Kim BN, Chung S, Lee H, e.a. The effect of OROS methylphenidate on the sleep of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25: 107-15.
- Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Nave R, Lavi S, Lavie P. Melatonin administration alters semen quality in healthy men. *J Androl* 2002; 23: 572-8.
- Matheus N, Mendoza C, Iceta R, Mesonero JE, Alcalde AI. Melatonin inhibits serotonin transporter activity in intestinal epithelial cells. *J Pineal Res* 2010; 48: 332-9.
- Mazzoccoli G, Giuliani A, Carughi S, De Cata A, Puzzolante F, La Viola M, e.a. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and melatonin in humans: possible interactions in the control of body temperature. *Neuro Endocrinol Lett* 2004; 25: 368-72.
- Owens JA, Palermo TM, Rosen CL. Overview of current management of sleep disturbances in children: II-behavioral interventions. *Curr Therapeutic Res* 2002; 63: 38-52.
- Owens JA, Rosen CL, Mindell JA, Kirchner HL. Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey. *Sleep Med* 2010; 11: 692-700.

- Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J Pineal Res* 2008; 44: 26-40.
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942-8.
- Reiter RJ. Melatonin and human reproduction. *Ann Med* 1998; 30: 103-8.
- Sangal RB, Owens J, Allen AJ, Sutton V, Schuh K, Kelsey D. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep* 2006; 29: 1573-85.
- Schwartz G, Amor LB, Grizenko N, Lageix P, Baron C, Boivin DB, e.a. Actigraphic monitoring during sleep of children with ADHD on methylphenidate and placebo. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 1276-82.
- Stein MA, Blondis TA, Schnitzler ER, O'Brien R, Fishkin J, Blackwell B, e.a. Methylphenidate dosis: twice daily versus three times daily. *Pediatrics* 1996; 98: 748-6.
- Takeda T, Ambrosini PJ, deBerardinis R and Elia J. What can ADHD without comorbidity teach us about comorbidity? *Res Dev Disabil* 2010; 33: 419-25.
- Taylor E. Sleep and tics: problems associated with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 877-8.
- Voordouw BC, Euser R, Verdonk RE, Alberta BT, de Jong FH, Drogendijk AC, e.a. Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 108-17.
- Weaver DR. Reproductive safety of melatonin: a 'wonder drug' to wonder about. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 682-9.
- Weiss MD, Salpekar J. Sleep problems in the child with attention-deficit hyperactivity disorder: defining aetiology and appropriate treatments. *CNS Drugs* 2010; 24: 811-28.
- Weiss MD, Bomben M, Wasdell M. Sleep hygiene and melatonin treatment for ADHD sleep-onset delay. 158th Annual Meeting of the APA 2005.
- Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 512-9.
- Wynn T, Rawlings K. Sleepless in America: Compounding with melatonin. *Int J Pharmaceutical Compounding* 2010; 14: 10-3.

AUTEURS

EVELIEN HOLVOET, arts in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater, KU Leuven.

LOES GABRIËLS, hoogleraar Psychiatrie, UZ Leuven, en Departement Neurowetenschappen, KU Leuven.

Correspondentieadres: Evelien Holvoet, UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, België.

E-mail: dr.e.holvoet@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-10-2012.

SUMMARY

Disturbed sleep in children with ADHD: Is there a place for melatonin as a treatment option? – E. Holvoet, L. Gabriëls –

BACKGROUND Sleep disorders are common in children with ADHD and they are aggravated by treatment with stimulantia. We focus on treatment with melatonin and weigh up its efficacy and safety.

AIM To consider the evidence supporting the use of melatonin in the treatment of children with ADHD and to assess the efficacy and safety of such treatment.

METHOD We studied the literature using databases Embase, PubMed, PsycINFO and the Cochrane Library and the search terms ‘ADHD’, ‘melatonin’, ‘insomnia’, ‘methylphenidate’, ‘side-effects’, ‘endocrinology’.

RESULTS 25–50% of children with ADHD reported disturbed sleep patterns particularly in the form of (chronic) sleep onset insomnia ((C)SOI). Currently available research results indicate that melatonin can be effective in the treatment of (C)SOI and, on the whole, is well tolerated. However, there is a lack of pharmaceutical preparations of melatonin that give details about their use for children and that give evidence-based guidelines about the dosage and timing of intake. Very little systematic research has been done into the possible impact of melatonin intake on puberty and the endocrine system. Therefore, treatment with melatonin in children with ADHD and (C)SOI is best reserved for children with persistent insomnia which is having a severe impact on daily functioning, particularly in cases where is an obvious phase-shift of the endogenous circadian rhythm.

CONCLUSION If indications are particularly strong there may be good reason to use melatonin to treat sleep disorders in children with ADHD. However, further research into the safety of melatonin is needed.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)5, 349-357]

KEY WORDS ADHD, melatonin, sleeping disorders, stimulants