

TOEPASSING VAN MELATONINE BIJ KINDEREN

Het eerste Nederlandse MELATONINE congres



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Dr. Kristiaan B. van der Heijden

Discover the world at Leiden University

INHOUD

- Endogeen melatonine bij kinderen
- Indicatiegebieden
 - Chronische inslaapstoornis
 - Effectiviteit
 - Veiligheid
 - Dosis en timing
 - ADHD
 - Autisme spectrum stoornissen
- Overige toepassingen

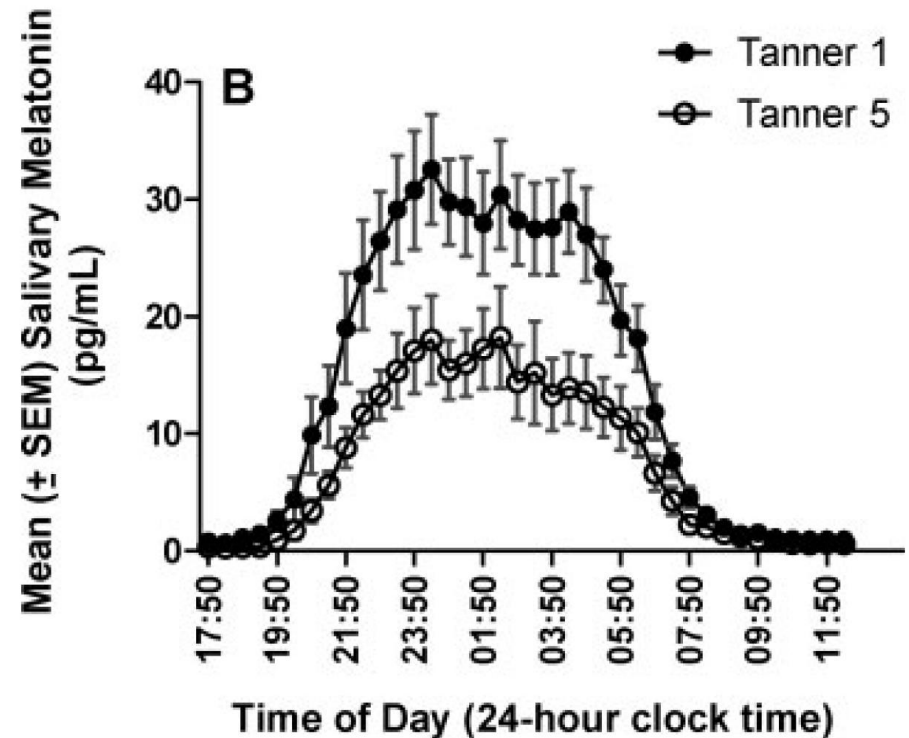
ENDOGEEN MELATONINE IN ONTWIKKELING

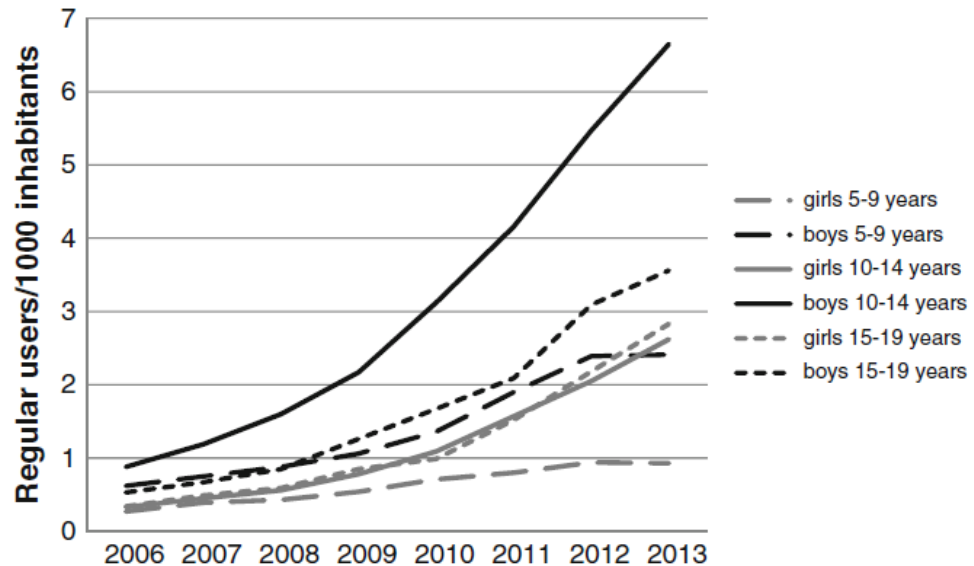
- Melatonine passeert placenta en bloed-breinbarrière van foetus
- Maternaal melatonine stijgt gedurende zwangerschap, piek rond geboorte, daarna normalisatie (Nakamura et al, 2001)
- Melatonine in moedermelk
- Melatonine ritme vanaf 12 weken (associatie met slaap-waak ritme)
- Late DLMO bij peuters gerelateerd aan late inslaap/ontwaaktijd (LeBourgeois et al, 2013)
- Endogeen nachtelijke (serum) melatonine ritmes: 210 pg/ml bij 1-5 jaar; 130 pg/ml bij 6-11 jaar en 50 pg/ml bij jong volwassenen (Waldhauser, 1984)

PUBERTEIT

Amplitude: Endogeen melatonine geassocieerd met Tanner (controle voor leeftijd en BMI) (Crowley et al., 2012)

Fase: DLMO in Tanner 1 significant (56 min) vroeger dan Tanner 5 (controle voor slaap-waak ritme: 36-h constant routine protocol) (Taylor et al., 2005)





Catrin Furster^{1,2} • Maria Unenge Hallerbäck^{3,4}
 Eur J Clin Pharmacol (2015) 71:877–881

Toepassing van melatonine bij kinderen

INDICATIEDOMEIN INSLAAPSTOORNIS

INDICATIEGEBIED INSLAAPSTOORNIS

- Aanhoudend en repeterend patroon van laat inslapen (> 3 maanden)
- Moeite om ritme naar het conventionele of gewenste tijdstip te verschuiven
- Op vrije dagen is de slaap normaal van lengte en ongestoord
- Op school (werk)dagen moeite met opstaan, te vroeg wakker waardoor slaperig (slaapschuld) (Van der Heijden et al, 2013)
- Vertraagde circadiane markers (DLMO, 24uurs-temperatuur)
- Eerst aanpak andere mogelijke oorzaken: angst, zorgen (school, pesten (Van Geel et al, 2015)), inadequate slaaphygiëne (o.a. onregelmatige bedtijden, elektronische media), chronische pijn, rusteloze benen syndroom (RLS)

MELATONINE VOOR CHRONISCHE INSLAAPSTOORNISSEN BIJ KINDEREN

- *Melatonin*
- *Delayed sleep phase / Sleep onset*
- *Children / adolescents*
- RCT

Resultaten: 6 RCT's + 1 RCT ingediend ter publicatie

- Smits et al., 2001
- Smits et al., 2003
- Van Geijlswijk et al., 2010
- Eckerberg et al., 2012
- Wilhelmsen-Langeland et al., 2013
- Saxvig et al., 2014
- Van Maanen et al., submitted

OVERZICHT RCT'S

	Leeftijd	Dosis	Tijdstip	Effect			Adverse events	
				Slaap fase	Slaap duur	Slaperigheid		Gezondheid/ gedrag/cognitie
Smits et al 2001 *	6-12	5	6 pm	+	+		0	Mild (MT)
Smits et al 2003 *	6-12	5	7 pm	+	0		+	Mild (MT/PL)
Van Geijlswijk et al 2010 *	6-12	0.05-0.15 mg/kg bw	5:30-7:30 pm	+				Mild (MT/PL)
Eckerberg et al 2012	14-19	1	4:30-6:00 pm	+	+	+		Mild (MT)
Wilhelmsen-Langeland et al 2013	16-25	3	> 8 pm			0	0	
Saxvig et al 2014	16-25	3	> 8 pm	0	0			
Van Maanen et al, submitted	7-12	3	7 pm	+	+	0		
Meest gerapporteerde bijwerkingen: slaperigheid in ochtend, hoofdpijn, bedplassen, duizeligheid, diarree, huiduitslag, hypothermie								

META ANALYSE

Van Geijlswijk et al., 2010, *Sleep*

- *DSPD (primary/secondary)*
- Volwassenen: k=5; n=91 / Kinderen: k=4; n=226
- Bij kinderen :
 - vervroegt de DLMO (~ 1.13 uur)
 - vervroegt de inslaaptijd ($\sim .64$ uur)
 - afname slaaplatentie (~ 16 min)
 - toename van totale slaaptijd (~ 28 min)

Is Melatonin Safe for Kids?



Melatonin
Is it a Safe Sleep Aid for Kids?



3 Reasons to Avoid Melatonin



Empowered  Susenance

PINEAL LESIONS AND PRECOCIOUS PUBERTY: A REVIEW

JULIAN I. KITAY, A.B.*

Laboratory of Clinical Physiology, McLean Hospital, Waverley, the Department of Medicine, Harvard Medical School, and the Biological Research Laboratory, Harvard School of Dental Medicine, Boston, Mass.

THE syndrome of premature sexual maturation (precocious puberty) in man has occurred in association with many factors, including pituitary, adrenal, gonadal and pineal lesions. The first three are well known to cause sexual precocity, but the relation of tumors of the pineal gland to this condition has never been defined. The nature of the association is not generally understood, because the available data on pineal function are not well known. Since this literature has never been thoroughly surveyed, an inclusive review, to be published later, has been undertaken by the author. Portions of it that concern the association of pineal tumors and precocious puberty are summarized in this paper.

The relationship has been known since 1898, when Heubner described the first case. Since that time at least 475 verified cases of pineal tumor have been reported in detail. Of these, 178 occurred in patients 1 to 16 years of age, 145 of whom were boys. Precocious puberty was observed in 46 of these boys.

Examination of the literature reveals that two different explanations of the relationship between pineal tumors and sexual precocity have been offered. The first of these, formulated half a century ago, was that sexual precocity was due to decreased secretion of a pineal hormone that was presumed to retard gonadal development, under normal conditions, until puberty. The decreased production was believed to be caused by destruction of pineal parenchymal cells by neoplasms. This hypothesis has been viewed with skepticism for some time, chiefly because experimental evidence on pineal function is almost entirely unknown. A second hypothesis, currently accepted by most authorities (1-6), is that a pineal tumor can produce precocious puberty through indirect stimulation of the pituitary gland; that is, the expanding tumor is believed to compress or destroy hypothalamic areas that control anterior pituitary function. The trauma presumedly increases the secretion of gonadotropin, with consequent pre-

Received for publication September 28, 1953.

* Fellow in Endocrinology.

LANGETERMIJN EFFECTEN

- **Hoebert et al., 2009:** ADHD (n=94/101), 3.7 jaar na RCT, vragenlijst, 68% gebruik MT, 20% bijwerkingen, 3/94 gestopt ivm klachten (verdwenen na stoppen).
- **Carr et al., 2007:** DSPD en neuro ontw. stoornissen, (n=44), (10±4 jr), interview, 3.8 jaar, 3-maandelijks, geen bijwerkingen, puberteits-ontwikkeling (vragenlijst) leeftijdsadequaat
- **Van Geijlswijk et al., 2011:** DSPD (n=59/69), (9-16 jaar), vragenlijsten, bijwerkingen: hoofdpijn 38% (ook in normale kinderpopulatie), 1.6% gestopt agv bijwerkingen. Geen effect op Tanner t.o.v. Nederlandse normen (maar veel missings)
- **Malow et al., 2012:** ASD (n=24), (3-10 jaar). Duur 14 weken. Bijwerkingen bij n=1, labwaarden pre-post geen verschil (o.a. oestrogeen, testosteron, FSH, LH)

DOSIS

Gerandomiseerde trial

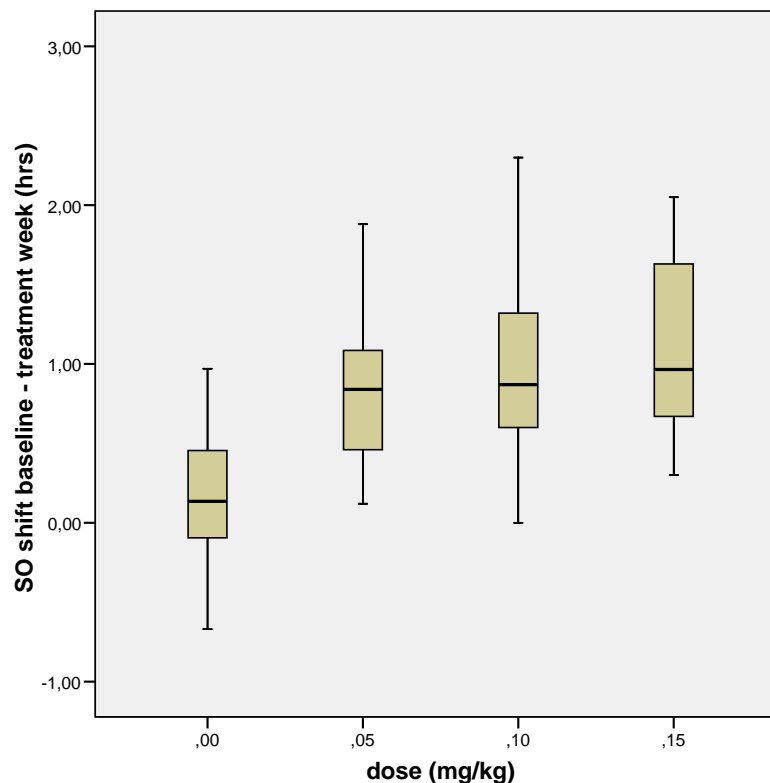
- 72 kinderen (6-12 jr)
- Chronische inslaapstoornis

Behandelingsduur:

- 1 week *

Doses:

- 0.05
- 0.10
- 0.15 mg/kg BW
- Placebo



Van Geijlswijk, I.M., Van der Heijden, K.B., Egberts, A.C.G., Korzilius, H.P.L.M., Smits, M.G. (2010). Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: a RCT. *Psychopharmacology*, 212: 379–391.

* Van Geijlswijk, I.M., Didden, R., Van der Heijden, K.B., Smits, M.G., Van Leeuwe, J.F.J. (2010). Onset and stability of melatonin treatment effect in childhood sleep onset insomnia. *Sleep Science*, 3: 16-21.



Toepassing van melatonine bij kinderen

ADHD

INSLAAPSTOORNISSEN BIJ ADHD

- Prevalentie: 35-80% (Corkum et al, 1998; Van Veen, 2010)
- Vertraagd ritme endogeen melatonine (Van der Heijden ea, 2005; Van Veen 2010) en cortisol (Baird et al, 2011)
- Delayed Sleep Phase Disorder: 26% in ADHD vs. 2% in controles (Bijlenga, Van der Heijden et al, 2012)
- SNP rs1801260 in CLOCK gen (Kissling et al., 2008; Xu et al., 2010) en afwijkende expressie van Bmal1 en Per2 (Baird et al, 2011)
- ADHD medicatie (methylfenidaat en atomoxetine) negatieve invloed op slaap (biologische klok) (Antle et al., 2012; O’Keeffe et al., 2012; Baird et al, 2013)
- Experimentele slaaprestrictie (1 uur /dag) -> verminderde cognitieve prestaties (Gruber ea, 2011)

RCT'S MELATONINE BIJ KINDEREN MET ADHD

	Age	Dose	Timing	Effect			Adverse events	
				Sleep phase	Sleep length	Sleepiness		Health/behavior /Cognition
Van der Heijden et al 2007*	6-12	3 of 6 mg (40kg)	7 pm	+	+		0 (ADHD symptoms)	Mild (MT)
Weiss et al, 2006	6-14	5 mg (mph) (incl mph)	20 min voor bedtijd	+	0		0 (ADHD symptoms)	Mild (MT/PL)
Mohammadi et al	7-12	3 of 6 mg (30kg) + mph	5:30-7:30 pm		+ (log) - (actigrafie)		0 (ADHD symptoms)	Mild (MT/PL)



Toepassing van melatonine bij kinderen

AUTISMESPECTRUM STOORNISSEN

INSLAAPSTOORNISSEN BIJ AUTISMESPECTRUM STOORNISSEN

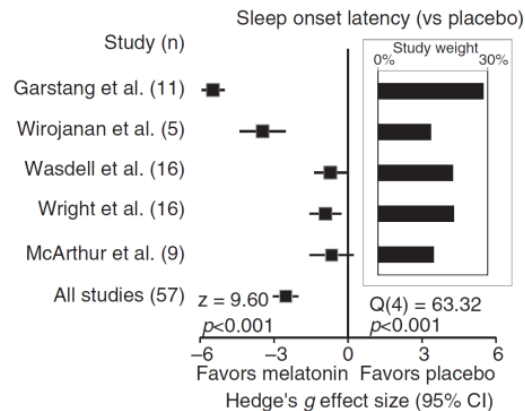
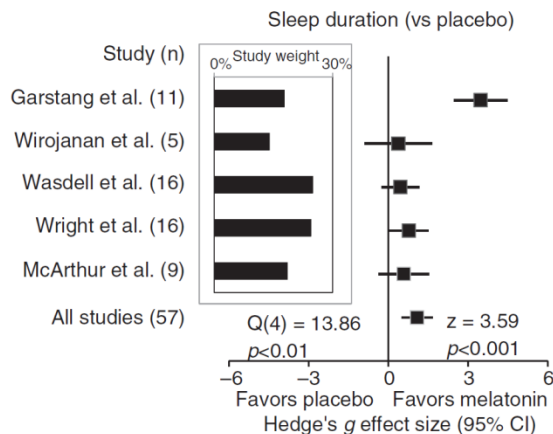
- Autisme spectrum stoornis (incl ID): ↑ inslaapproblemen en frequent nachtelijk ontwaken (Krakowiak et al, 2008; Alik et al, 2006)
- Prevalentie: 40-80% (Cortesi et al, 2010)
- Goede slapers met ASD: minder affectieve problemen, betere sociale interacties, minder teruggetrokken gedrag, minder agressief gedrag (Park et al, 2012; Malow et al, 2006; Alik et al, 2006)
- Slaapproblemen bij ASS gerelateerd aan slaaphygiene (Van der Heijden et al, *in progress*)
- Melatonine ritme abnormaal (Melke et al, 2008; Kulman, 2000)

RCT'S BIJ KINDEREN MET AUTISME SPECTRUM STOORNISSEN (ROSSIGNOL & FRYE 2011)

Table SIII: Characteristics and trial designs of the double-blind, placebo-controlled studies included in the meta-analysis

Study	Number of ASD children	Age (mean, range)	Sex (M:F)	Baseline	Period 1	Washout interval	Period 2	Time of melatonin administration	Melatonin dose
Garstang and Wallis, 2006 ⁵⁶	11	8.6y, 5-15y	7:4	1wk	4wk	1wk	4wk	NR	5mg
McArthur and Budden, 1998 ⁷⁸	9	10.1y, 4-17y	0:9	1wk	4wk	1wk	4wk	1h before bedtime	2.5-7.5mg FR, based upon weight
Wasdell et al., 2008 ^{86,88}	16	8.7y, 2-18y	10:6	Unspecified	10d	3-5d	10d	20-30min before bedtime	5mg (1mg FR, 4mg CR)
Wirojanan et al., 2009 ⁵⁷	5	7.8y, 3-15y	4:1	1wk	2wk	None	2wk	30min before bedtime	3mg
Wright et al., 2010 ⁵⁸	20	9.0y, 4-16y	16:4	1mo	3mo	1mo	3mo	30-40min before bedtime	2-10mg FR, titrated for effect

FR, fast release; CR, controlled release.





ELSEVIER

Official Journal of the European Paediatric Neurology Society



Review article

Current role of melatonin in pediatric neurology: Clinical recommendations



Oliviero Bruni^a, Daniel Alonso-Alconada^{b,c}, Frank Besag^d,
Valerie Biran^{e,f}, Wiebe Braam^{g,h}, Samuele Cortese^{i,j,k},
Romina Moavero^{l,m}, Pasquale Parisiⁿ, Marcel Smits^{h,o},
Kristiaan Van der Heijden^p, Paolo Curatolo^{l,*}

^a Department of Developmental and Social Psychology, Sapienza University, Rome, Italy

^b Institute for Women's Health, University College London, London, UK

^c Department of Cell Biology and Histology, University of the Basque Country, Spain

^d South Essex Partnership University NHS Foundation Trust, Bedfordshire, & Institute of Psychiatry, London, UK

^e Neonatal Intensive Care Unit, Hôpital Robert Debré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Univ Paris Diderot, 75019 Paris, France

^f Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, INSERM, U1141, 75019 Paris, France

^g s Heeren Loo, Department Advisium, Wekerom, The Netherlands

^h Governor Kremers Centre, University Maastricht, The Netherlands

ⁱ Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK

^j School of Medicine, and the Centre for ADHD and Neurodevelopmental Disorders Across the Lifespan,

Institute of Mental Health, University of Nottingham, UK

^k New York University Child Study Center, NY, USA

^l Child Neurology and Psychiatry Unit, Systems Medicine Department, Tor Vergata University of Rome, Italy

^m Neurology Unit, Neuroscience Department, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

ⁿ Child Neurology-Chair of Pediatrics, c/o Sant'Andrea Hospital, NESMOS Department,

Faculty of Medicine & Psychology, Sapienza University, Rome, Italy

^o Department of Sleep-wake Disorders and Chronobiology, Hospital Gelderse Vallei Ede, The Netherlands

^p Leiden Institute for Brain and Cognition & Institute of Education and Child Studies, Leiden University, The Netherlands

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 November 2014

Accepted 9 December 2014

Keywords:

Melatonin treatment

Sleep disorders

Insomnia

ABSTRACT

Background/purpose: Melatonin, an indoleamine secreted by the pineal gland, plays a key role in regulating circadian rhythm. It has chronobiotic, antioxidant, anti-inflammatory and free radical scavenging properties.

Methods: A conference in Rome in 2014 aimed to establish consensus on the roles of melatonin in children and on treatment guidelines.

Results and Conclusion: The best evidence for efficacy is in sleep onset insomnia and delayed sleep phase syndrome. It is most effective when administered 3–5 h before physiological dim light melatonin onset. There is no evidence that extended-release melatonin confers

RICHTLIJNEN MELATONINE VOOR INSLAAPSTOORNIS/DSPD BIJ KINDEREN

(Bruni et al 2015)

- Innametijd: 2-3 uur voor DLMO, of 3-4 uur voor inslaaptijd
- Startdosis: 0.2-0.5 mg (fast-release)
- Dosis met 0.2-0.5 mg per week verhogen tot gewenst effect
- Maximale dosis: <40 Kg: 3 mg; >40 Kg: 5 mg
- Stop minstens 1 maal per jaar gedurende 1 week om het effect zonder melatonine na te gaan
- Als niet effectief (meer):
 - Innametijd te laat (endogeen ritme is naar vroeger tijdstip verschoven)
 - Traag melatonine metabolisme (CYP1A2)
 - Heroverweeg diagnose

Overige toepassingen

- Epilepsie: onvoldoende evidentie, zeker bij kinderen (inconsistente resultaten, nauwelijks RCT's, kleine samples) (Bruni et al, 2015; Jain & Besag, 2013)
 - Slaapfacilitatie bij slaap-EEG
- Hoofdpijn en migraine: onvoldoende evidentie (weinig studies, kleine samples)
- Perinatale hypoxie-ischemie: ivm neuroprotectieve eigenschappen mogelijk toepassingsgebied (obv dierexperimenteel onderzoek). Geen directe evidentie

Conclusies

- Ruime evidentie voor effectiviteit en veiligheid (korte termijn) van melatonine voor chronische inslaaptstoornis bij kinderen
 - Betrokkenheid arts
 - Uitsluiten van andere oorzaken
- Negatieve gevolgen van niet-behandelen (Astill et al, 2012; Dewald et al, 2010)
- Meer onderzoek nodig:
 - Effect op puberteitsontwikkeling
 - Alternatieven: lichttherapie, chronotherapie