



Detta är en uppdatering av ett tidigare svar från SBU:s Upplysningstjänst. Detta svar färdigställdes den 27 mars 2013. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s råd eller nämnd.

## Kan melatonin minska sömnproblem hos barn med ADHD?

Sömnproblem är vanligt förekommande hos barn med Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Sömnproblemen kan påverka hälsorelaterad livskvalitet hos patient, vårdgivande föräldrar och andra familjemedlemmar. Melatonin är ett hormon som påverkar reglering av dygnsrytmen och är godkänt för användning vid sömnproblem hos vuxna över 55 år.

### Fråga:

”Kan melatonin minska sömnproblem hos barn med Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)?”

### Sammanfattning:

Upplysningstjänsten har identifierat en systematisk översikt som utvärderar effekt av melatonin på sönmönster hos barn med ADHD. Vi har också identifierat en randomiserad kontrollerad studie (RCT) som tillkommit efter den systematiska översikten.

I den systematiska översikten ingår två RCT:er och en observationsstudie. Totalt ingår endast 157 patienter i översikten. Majoriteten av barnen är inte heller behandlade med metylfenidat.

I den senaste RCT:n deltog 60 barn som fick antingen melatonin eller placebo. Alla barn behandlades även med metylfenidat. I placebogrupperna fanns ett stort bortfall.

Sammantaget anser författarna till översikten och RCT:n att melatonin kan ha effekt även om det finns osäkerhet vad gäller dosering och eventuella biverkningar vid långtidsanvändning. Det faktum att endast drygt 200 barn studerats, samt det stora bortfallet i RCT:n, gör det dock svårt att dra generella slutsatser om melatonin-användning till barn med ADHD.

Circadin heter det godkända melatonin-läkemedlet i Sverige. Det är dock inte godkänt för marknadsföring av användning på barn.



## Bakgrund

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) är relativt vanligt hos barn och förekommer globalt uppskattningsvis hos 5 % av befolkningen [1]. ADHD karaktäriseras av ihållande ouppmärksamhet, hyperaktivitet och impulsivitet. Sömnproblem är vanligt och uppskattas till 20–50% av barnen med ADHD [2]. Sömnproblemen är signifikant högre hos barn med ADHD jämfört med barn utan ADHD [3].

Sömnproblem hos barn med ADHD behandlas framförallt med att kontrollera miljömässiga faktorer som kan störa sömnen och genom beteendeterapi [4]. Det går också att behandla sömnstörningar med läkemedel. Traditionella läkemedel för sömnproblem används i liten utsträckning till barn. Däremot använder ungefär 15% av barnen i åldern fem till nio år som behandlas med metylfenidat för ADHD, också melatonin [5].

Melatonin är ett kroppseget hormon. Dess utsöndring från talkottkörteln är inblandad i regleringen av människans dygnsrytm och vaken-sömn mönster. Melatoninproduktion och utsöndring ökar normalt med mörkret på kvällen och minskar med dagsljus.

I Sverige fanns melatonin tidigare endast som licenspreparat. År 2007 registrerades Circadin, vilket är en slow release-beredning av melatonin. Circadin är godkänt av Läkemedelsverket som läkemedel med ”modest effekt hos patienter 55 år och äldre med diagnosen primär insomni.”

På Läkemedelsverkets webbsida står ”Övertygande bevis för effekt av melatonin på barn saknas. Läkemedelsverket anser att behandling av barn i första hand bör ske inom ramen för en klinisk läkemedelsprövning.” Informationen är från 2008 men sidan finns fortfarande kvar [6].

I Läkemedelsverkets skrift *Information från Läkemedelsverket* publicerad i oktober 2012 [7] står ” Bland läkemedel för sömn nämndes speciellt melatonin, som används mycket till barn och ungdomar vid sömnbesvär, utom vid depression, där det enligt expertgruppen inte tycks vara effektivt. Trots att många studier gjorts av melatonin till barn och ungdomar finns ännu ingen systematisk genomgång av användningen och doseringen tycks oklar. Vid licensförskrivning används doseringar från 0,5 mg upp till mer än 10 mg. Under 2011 beviljade Läkemedelsverket drygt 3 500 licenser för melatonin och en ökning har skett de senaste åren.” ”Circadin (melatonin) är det enskilt mest förskrivna sömnläkemedlet till barn men är endast godkänt för användning hos vuxna över 55 år. Expertgruppen framförde ett önskemål om att kunna förskriva ”naturligt” melatonin, som har kortvarigare och tidigare insättande effekt jämfört med Circadin, som är framtaget som en slow release-beredning och därför ansågs kunna ge mer kvarstående trötthet.”



## Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet ”Litteratursökning”) i databaserna PubMed, CINAHL, Cochrane Library, DARE, NHS EED samt HTA-database. Förutom sökning i databaserna som omnämns ovan, söktes även olika HTA-organisationers databaser, samt andra svenska myndigheters hemsidor efter relevant litteratur. För att artikeln skulle inkluderas i svaret krävdes att man i artikeln undersökt effekten av melatonin för att behandla sömnproblem hos barn med ADHD.

Upplysningstjänsten har begränsat sökningen till systematiska översikter, HTA-rapporter eller RCT:er publicerade på engelska eller nordiska språk i svaret.

## Identifierade studier

Upplysningstjänstens litteratursökning har totalt genererat 243 träffar. Av dessa har 12 artiklar bedömts kunna vara relevanta och lästs i fulltext. Vi har identifierat två systematiska översikter och en RCT som utvärderar effekt av melatonin på sönmönster hos barn med ADHD [8-10]. Eftersom de studier som inkluderats i den tidigare översikten finns i den senare har vi valt att endast ha med den senaste systematiska översikten i svaret.

## Systematisk översikt

Bentz och medförfattare (Tabell 1) [8] publicerade 2010 en systematisk översikt där de undersöker om melatoninbehandling kan minska sömnproblem hos barn med ADHD. Översikten inkluderar två RCT:er, en observationsstudie och en uppföljande enkätstudie från en av de tidigare RCT:erna. Uppföljningen sker efter ungefär 3,5 år. Totalt ingår 157 patienter (6–14 år) med ADHD i översikten. I den uppföljande enkätstudien ingår 94 av dessa barn. Majoriteten av barnen behandlas inte med centralstimulerande läkemedel, vilket är en begränsning. Man gör ingen metaanalys av de inkluderade studierna. Författarna drar slutsatsen att melatonin inte medför några allvarliga biverkningar och kan vara ett behandlingsalternativ för barn med kroniska sömnproblem och ADHD. Större väldesignade studier behövs för att bestämma optimal dosering och om långtidsanvändning har några negativa effekter.

**Tabell 1.** Systematiska översikter

Inkluderande studier	Population	Utfallsmått
Bentz (2010) Storbritannien [8]		
Två RCT-studier (105 respektive 24 barn) En observationsstudie (28 barn) En enkätstudie (långtidsuppföljning, 94 barn)	Barn med ADHD	Tid till insomning Sönmönster mätt med Actigraphy Bedömning av problembeteende och känslomässiga symtom Kognitiv funktion



Inkluderande studier	Population	Utfallsmått
		Långvarig uppmärksamhet Livskvalitet
<p><b>Författarnas slutsatser:</b></p> <p>”Melatonin administration can be used to advance sleep onset to normal values in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) who are not on stimulant medication. (Grade A)”</p> <p>”Combining sleep hygiene and melatonin may be beneficial in improving sleep pattern in children with ADHD who are on stimulant medication. (Grade C)”</p> <p>”melatonin is relatively safe and well-tolerated in children with ADHD and no other underlying neurological problem. (Grade C)”</p>		

RCT = Randomiserad kontrollerad studie; Actiography = Mätning av kroppens rörelser;  
ADHD = Attention Deficit Hyperactivity Disorder; SOI = svårighet att falla i sömn.

## Randomiserad kontrollerad studie

Upplysningstjänsten identifierade en RCT som publicerats efter den systematiska översikten [9]. I studien randomiserades 60 barn mellan 7 och 12 år till antingen melatonin eller placebo. Alla barn behandlades även med metylfenidat (Ritalin). I placebogruppen fanns ett stort bortfall, 25 %, medan bortfallet i interventionsgruppen inte var lika stort, 7,25 %. Man mätte utfallsmåtten med validerade verktyg, ADHD Rating Scale som mäter hyperaktivitet och koncentrationssvårigheter, och SDSC som mäter sömnstörningar hos barn. När det gäller total sömntid och tid till insomnande anger man medelvärden, det är möjligt att medianvärden gett ett mer relevant värde.

**Tabell 2.** Randomiserad kontrollerad studie

Population	Intervention	Utfallsmått
Mohammadi (2012) Iran [9]		
Barn med ADHD, 7-12 år behandlade med Ritalin (1mg/kg)	Intervention: Melatonin 3 eller 6 mg beroende på vikt (n=28)  Kontroll: Placebo (n=32)	ADHD rating scale: Uppmärksamhetsproblem Hyperaktivitet SDSC: Total sömntid Sleep latency Sleep disturbance score
<p><b>Författarnas slutsatser:</b></p> <p>”In this study, it was revealed that Melatonin with Methylphenidate can partially improve symptoms of sleep disturbance by circadian cycle modification. However, it did not seem to reduce the attention deficiency and hyperactivity behavior of ADHD children.”</p>		

ADHD = Attention Deficit Hyperactivity Disorder; SDSC = The Sleep Disturbance Scale for Children.



## Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Göran Bertilsson, Jessica Dagerhamn och Jan Liliemark vid SBU.

## Litteratursökning

EMBASE & Medline via embase.com, 24 oktober 2012		
Can melatonin reduce sleep problems in children with ADHD?		
	Search terms	Items found
Population		
1.	'attention deficit disorder'/exp OR 'attention deficit disorder':ab,ti OR adhd	33235
Intervention		
2.	'melatonin'/exp OR melatonin	24714
Combined sets		
3.	(#1 AND #2)	492
Final		562

Cochrane library via wiley 11 december 2012		
Can melatonin reduce sleep problems in children with ADHD?		
	Search terms	Items found
Population		
1.	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] explod all trees OR ADHD	1785
Intervention		
2.	MeSH descriptor: [Melatonin] explode all trees	622
3.	Melatonin	965
4.	#2 OR #3	965
Combined sets		
5.	#1 AND #4	8 (CR2/RCT6)
Final		8

CRD 25 oktober 2012		
Can melatonin reduce sleep problems in children with ADHD?		
	Search terms	Items found
Intervention:		
1.	MeSH DESCRIPTOR Attention Deficit Disorder with Hyperactivity EXPLODE ALL TREES	117



CRD 25 oktober 2012		
Can melatonin reduce sleep problems in children with ADHD?		
2.	ADHD	126
Intervention		
3.	MeSH DESCRIPTOR Melatonin EXPLODE ALL TREES	21
4.	melatonin	36
Final	(#1 OR #2) AND (3# OR #4)	0

## Referenser

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *The American journal of psychiatry* 2007;164:942-8.
2. Important to identify and treat sleep problems in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Drugs and Therapy Perspectives* 2011;27:15-17.
3. Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. 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.
4. 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.
5. Stegmayr B, Salmi P, Jonasdottir-Bergman G, Danielsson B, Gerle M, Norstedt Wikner B. Förskrivning av Centralstimulerande läkemedel vid ADHD. *Socialstyrelsen* 2012;1-36.
6. <http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage.aspx?id=7438>. Access 14 mars 2013. p.
7. Läkemedelsverket. Information från Läkemedelsverket. 2013;23:5
8. Bendz LM, Scates AC. Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Annals of Pharmacotherapy* 2010;44:185-91.
9. Mohammadi MR, Mostafavi SA, Keshavarz SA, Eshraghian MR, Hosseinzadeh P, Hosseinzadeh-Attar MJ, et al. Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. *Iranian journal of psychiatry* 2012;7:87-92.
10. Snowden S. Question 1. Does melatonin improve sleep pattern in children with attention deficit hyperactivity disorder? *Arch Dis Child* 2009;94:321-2.