

Melatonin til børn med søvnproblemer

Amalie Berring-Uldum¹, Nanette Marinette Monique Debes², Charlotte Reinhardt Pedersen³ & Helle Holst¹

STATUSARTIKEL

- 1)** Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Frederiksberg Hospital
- 2)** Børneafdelingen, Herlev Hospital
- 3)** Børneafdelingen, Nordsjællands Hospital Hillerød

Ugeskr Læger
2018;180:V08170628

I perioden 2011-2016 steg antallet af brugere af receptpligtig melatonin (MT) i aldersgruppen 0-17 år med 99% (fra 4.631 til 9.196 børn, der indløste mindst én recept på MT [1, 2]). MT findes dels som magistret fremstillet præparat og dels som depot-MT. Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning kan MT anvendes til både udredning og behandling af søvnforstyrrelser, f.eks. ved følgetilstande til børne- og ungdomspsykiatriske lidelser, hyppigst ved opmærksomhedsforstyrrelse og autisme [1].

Formålet med denne artikel er at give en status over eksisterende viden om bivirkninger og effekt ved langtidsbehandling med melatonin hos børn og unge med søvnproblemer. I 2015 havde 77% af disse børn og unge været i behandling i over seks måneder. Med tanke på at et barn kan have recept til både magistret fremstillet MT og depot-MT, var 73% af brugerne af receptpligtig MT i 2015 i behandling med magistret fremstillet MT. Depot-MT er et markedsført lægemiddel, der hos børn og unge anvendes uden for sin godkendelse, da det kun er godkendt til korttidsbehandling af dårlig søvnkvalitet hos patienter over 55 år. Et magistret lægemiddel har ikke en markedsføringstilladelse. Dette medfører, at der ikke er udført randomiserede, kliniske, placebo (PL)-kontrollerede forsøg (RCT) med lægemidlet. Der er derfor ikke fastlagt nogen MT-dosis til behandling af børn. Ligeledes er effekten og risiko-

profilen ikke systemisk klarlagt, især ikke ved langvarig behandling, som bl.a. er udbredt til børn med psykiatriske diagnoser [1].

MELATONIN I MENNESKEKROPPEN

Produktion af MT i corpus pineale følger en cirkadisk rytme, der kontrolleres af hypothalamus. Rytmen er karakteriseret ved lav produktion i dagtiden og høj produktion om natten. MT produceres også i små mængder ekstrapinealt i retina, huden, gastrointestinalkanalen, knoglemarven m.m. MT udøver bl.a. sin effekt ved at binde sig til MT-receptorer. Disse findes i en lang række væv, herunder hjernen, retina, pancreas, milten, binyrerne, nyrener, leveren, hjertet, lungerne, testes og ovarierne. Derfor har MT flere virkninger i kroppen end regulering af døgnrytmen. MT er bl.a. blevet anerkendt som en kraftig antioxidant og spiller en vigtig rolle i flere fysiologiske processer, herunder neuroendokrine, kardiovaskulære, immunologiske og onkostatiske funktioner [3].

En leverrask voksen producerer 28,8 µg endogen MT/dag. Hos en voksen, der vejer 70 kg, svarer det til 0,41 µg/kg. Den hyppigst benyttede perorale MT-dosis til behandling af børn er 3 mg/dag. 3 mg svarer til 200 µg/kg for et barn, der vejer 15 kg eller 60 µg/kg for et barn, der vejer 50 kg. Den eksogene tilførsel er dermed væsentligt højere end den endogene produktion.

MELATONIN OG PUBERTETEN

MT formodes at have en rolle i igangsættelsen af puberteten; der ses nemlig en tidsmæssig sammenhæng mellem et fald i kroppens MT-koncentration (MTK) og pubertetens indtræden [4].

MTK i blodet stiger umiddelbart efter fødslen og toppe i 3-6-årsalderen. Herefter falder MTK og når samme niveau som hos voksne, lige inden puberteten indtræder. De præcise mekanismer, der kontrollerer pubertetens igangsættelse, er ikke kendt. En reaktivering af hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen sker omkring tiårsalderen pga. en stigning i udskillelsen af gonadotropinfrisettende hormon (GnRH) og dertilhørende udskillelse af luteiniserende hormon og follikelstimulerende hormon.

Det er tænkt, at MTK over tærskelværdien på 500 pmol/l inhiberer GnRH. Fald til under tærskelværdien kan hypotetisk udløse GnRH-udskillelsen, hvorefter kønsmodningen går i gang [4]. Dette kan også perspek-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Søvnforstyrrelser er hyppige blandt børn og unge med neurologiske og psykiatriske sygdomme. Søvn kan forbedres både nonfarmakologisk med søvhøjtegniske tiltag og/eller ved brug af det søvnfremmende hormon melatonin, hvor forbruget gennem de seneste fem år er fordoblet blandt de 0-17-årige.
- ▶ Melatonin har i ét ud af fire studier, målt med aktigraf, og i fire ud af otte studier, målt med søvndagbog, vist forkortet søvnlatens med > 30 min sammenlignet med placebo. I to studier med polysomnografi data fandt man ingen effekt på søvnlatens. I ingen studier fandt man forlænget total
- ▶ søvntid > 60 min. Der findes ingen studier, hvor man har klarlagt bivirkninger ved hjælp af The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), og langtidseffekten på pubertetsudviklingen er ufuldstændigt undersøgt.
- ▶ Det er vigtigt, at der skabes fokus på bestemmelse og vurdering af melatonins rolle som led i håndtering af søvnforstyrrelser samt opmærksomhed på den manglende viden om indikation, dosis, effekt, bivirkningsprofil og langtidseffekt af brug af melatonin blandt børn og unge. Desuden er der behov for udvikling og validering af et dansk, paediatrisk søvnspørgeskema.

tiveres til, at 0,4 µg/kg/dag subkutant injiceret MT fremskyndede pubertetens igangsættelse med fem måneder hos rhesusaber [5].

FARMAKOKINETIK HOS BØRN

Peroralt (po) indtaget MT nedbrydes primært i leveren via CYP1A2, og biotilgængeligheden af po-MT i gelatinekapsel hos voksne er 2,5% [6]. Hos spædbørn i alderen 3-12 mdr. er aktiviteten af CYP1A2 ca. 20-25% af voksne, og hos børn i alderen 1-9 år er aktiviteten 50-55% af voksne [7]. Som følge heraf udsættes børn for langt højere koncentrationer af aktivt MT, når der benyttes samme behandlingsdosis som til voksne. Til børn anvendes flydende formulering, hvis biotilgængelighed ikke er undersøgt.

KLINISKE REDSKABER TIL VURDERING AF MELATONINBEHANDLING

Effekten på søvn vurderes primært ved brug af to parametre: Søvnlatens (SL), dvs. tiden fra barnet bliver lagt i seng, til det falder i søvn og total søvntid (TST), dvs. tiden fra barnet falder i søvn, til det vågner, minus perio der, hvor barnet er vågnet om natten. SL og TST måles enten subjektivt ved brug af søvndagbog udfyldt af forældrene eller ved objektive målemetoder som aktigraf (ACG) eller polysomnografi (PSG). En ACG er en bevægelsessensor, der registrerer bevægelser under søvn og vågenhed. PSG regnes for guldstandarden inden for søvnmåling. Søvnen registreres vha. en bærbar optageenhed, der måler den elektriske aktivitet i hjernen, øjenbevægelerne, muskelaktiviteten mv. PSG anvendes bl.a. til at udelukke en somatisk årsag til søvnproblemet.

Inden der påbegyndes MT-behandling, anbefales det at prøve en veldefineret periode med søvnhygiejnske tiltag. I et studie har man fundet, at disse tiltag alene bevirkede, at næsten 50% af børnene faldt hurtigere i søvn, uden medicinsk intervention [8].

Derudover anbefales bestemmelse af *dim light MT onset* (DLMO). Dette gøres noninvasivt ved at måle MTK i spytprøver [9]. Undersøgelsen foregår i et svagt belyst rum, hvorved lysets inhiberende effekt på MT-produktionen forhindres. Spytprøverne indsamles på en vatpind typisk en gang i timen fra tidlig aften til efter sengetid (f.eks. fra kl. 19.00 til kl. 23.00). Dermed kan det bestemmes, om barnet har forskudt cirkadisk rytmefrekvens, hvilket kan ligge til grund for søvnproblemet.

SIKKERSHEDSVURDERING

I et regelret RCT foreligger der sikkerhedsdata iht. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), der er designet til at blive brugt i sikkerhedsmonitorering af præparater i lægemiddelstudier. I Europa er det et krav for firmaer, der har eller søger markedsføringstilladelse, at benytte denne. MedDRA er en kli-



I løbet af de seneste fem år er forbruget af melatonin hos børn og unge fordoblet. Vi ved ikke, hvilke patientgrupper, der vil have gavn af behandlingen, og kender ikke den effektive dosis og langtidsbivirkninger på nuværende tidspunkt.

nisk valideret, international ordbog over medicinsk terminologi, garanterer konsistens studier imellem og benyttes verden over af farmakologiske firmaer og kliniske forskningsorganisationer.

RANDOMISEREDE KLINISKE FORSØG:

EFFEKT OG SIKKERHED

I perioden 2000-2016 er der publiceret 22 artikler, som omhandler 19 PL-kontrollerede RCT af søvn med MT-behandling (**Tabel 1**) [8, 10-30].

Definition på søvnproblem

I fem af disse 19 studier definerede man søvnproblemet som *sleep onset-insomnia* > 4 gange om ugen i mindst et år [18, 20, 24, 28, 29]. SL skulle være mindst 30 min senere end kl. 20.30 hos en seksårig, forskudt med 15 min for hvert år barnet blev ældre. Således skulle 12-årige sove senest kl. 22.30.

Søvnhygiejne

Søvnhygiejne indgik i 12 af de 19 RCT [8, 10, 11, 14, 19, 20, 22, 25, 26, 28-30]. De søvnhygiejniske tiltag varierede mellem studierne: I seks RCT inkluderede man rutine ved sengetid, i fire brugte man søvnskema, og i tre frarådede man brug af alkohol eller koffein. I ingen studier inkluderede man kontrol af brug af elektronik, der udsender blåt, kortbølget lys, inden sengetid. I et studie beskrev man effektmål efter ti dages søvnhygiejniske tiltag, som var blevet foretaget, inden behandlingsarmen igangsatte. I dette studie fandt forfatterne, at sammenlignet med *baseline* (BL) blev SL forbedret med 22,4 min ($p = 0,01$) registreret med søvndagbog og 25,1 min ($p < 0,01$) registreret med ACG. Fem ud af 33 børn havde ikke længere søvnproblemer efter de ti dage [25]. I et andet studie uddelte man en brochure og gav mundtlig information om generelle principper og strategier for søvnhygiejne. Man rapporterede, at søvnproblemerne var ophørt hos 46,5% (129 ud af 275 børn) [8]. Ud over et studie [14], hvor kognitiv terapi inkl. søvnhygiejne var interventionen, konkluderede

TABEL 1

Kronologisk oversigt over 19 kliniske randomiserede placebokontrollerede studier med melatonin til søvnbehandling af børn.

Reference	Studiedesign	Varighed, uger			n	Diagnose	Metode til vurdering af effekt				
		RCT	MT	FU			søvn dagbog	aktigraf	PSG	søvnspørgeskema	DLMO
Chang et al, 2016 [10]	RCT, DB, CO	12	4	-	48	AD		X	X		-
Jain et al, 2015 [11]	RCT, DB, CO	11	4	-	10	E	X	X	X	SBQ	X
Wilhelmsen-Langeland et al, 2013 [12]	RCT, DB, FU	2	2	13	38	R	-	-	-	KSS, ESS, FQ, AAT	-
Eckerberg et al, 2012 [13]	RCT, DB, CO	5	2	-	21	R	X	X	-	KSS	X
Cortesi et al, 2012 [14]	RCT, DB	13	12	-	134	ASD	X	X	-	CSHQ	-
Mostafavi et al, 2012 [15]	RCT, DB	8	8	--	50	ADHD	-	-	-	SDSC	-
Mohammadi et al, 2012 [16]	RCT	8	8	-	50	ADHD	--	-	-	SDSC	-
Gringras et al, 2012 [17] ^a	RCT, DB	18	12	-	146	NDD	X	X	-	CSDI	X
Appleton et al, 2012 [8] ^a	RCT, DB	18	12	--	146	NDD	X	X	-	CSDI	X
Wright et al, 2011 [19]	RCT, DB, CO	39	13	-	17	ASD	X	-	-	SDQ	-
Geijlswijk et al, 2010 [20]	RCT, DB	2	1	-	72	R	X	X	-	-	X
Wirojanan et al, 2009 [21]	RCT, DB, CO	5	4	-	12	ASD, FXS	X	X	-	-	-
Wasdell et al, 2008 [22]	RCT, DB, CO, FU	4	1, 4	13	50	NDD	X	X	-	-	-
van der Heijden et al, 2007 [24]	RCT, DB, FU	5	4	104	105	ADHD	X	X	-	-	X
Weiss et al, 2006 [25]	RCT, DB, CO, FU	7, 14	1, 4	13	19	ADHD	X	X	-	-	-
Garstang & Wallis, 2006 [26]	RCT, DB, CO	10	4	-	7	ASD	X	-	-	-	-
Gupta et al, 2005 [27]	RCT, DB, FU	4	4	4	30	E	-	-	-	SBQ	-
Smits et al, 2003 [28]	RCT, DB	5	4	-	62	R	X	-	-	-	X
Smits et al, 2001 [29]	RCT, DB, FU	5	4	78	38	R	X	X	-	-	X
Dodge & Wilson, 2001 [30]	RCT, DB, CO	6	2	-	20	NDD	X	-	-	-	-

AAT = Alpha Attenuation Test; AD = atopisk dermatitis; ASD = autism spectrum disorder; CO = crossover-design; CSDI = Composit Sleep Disturbance Index; CSHQ = Children's Sleep Habits Questionnaire; DB = dobbeltblindet; DLMO = Dim Light MT Onset; E = epilepsy; ESS = Epworth Sleepiness Scale; FQ = Fatigue Questionnaire; FU = followup; FXS = fragile X-syndrome; KSS = Karolinska Sleepiness Scale; MT = melatoninbehandling; NDD = neurodevelopmental disorder; PSG = polysomnografi; R = rask; RCT = randomiseret kontrolleret studie; SBQ = Sleep Behaviour Questionnaire; SDQ = Sleep Difficulty Questionnaire; SDSC = Sleep Disturbance Score for Children.

a) De 2 referencer dækker over samme studie og præsenterer samme data.

man i de resterende studier ikke på de søvnhygiejniske tiltag.

Effekt

Der er ikke evidensbaseret konsensus om, hvor stor effekten på SL og TST skal være for at være klinisk signifikant for børn og unge. I et studie har man defineret, at SL skal falde med mindst 30 min, og TST skal forlænges

med mindst 60 min, for at det medfører en mærkbart forskel på børnenes søvnproblemer [8]. I det følgende har vi valgt disse værdier som værende klinisk signifikante, og differentierer dette fra statistisk signifikans (p-værdier på 0,05). Effekten blev hyppigst registreret ved brug af søvn dagbog, ACG og/eller forskellige søvnspørgeskemaer (Tabel 1). I 14 af de 19 RCT blev effektstørrelsen udregnet i min (Tabel 2). Heraf angav man i

TABEL 2

Effektmål ved melatoninbehandling på søvnlatens og total søvntid målt med hhv. søvdagbog og aktigraf for 14 randomiserede kontrollerede studier^a

Reference	Søvdagbog		Aktigraf	
	SL, -min	TST, min	SL, -min	TST, min
Chang et al [10], mean (95% CI)	-	-	21,4* (39-4)	24,8 (-15-64)
Jain et al [11], mean (\pm SD)	11,4* (\pm 9,4)	-39,3 (\pm 32)	-	-23,2 (\pm 19)
Eckerberg et al [13], mean	68 ^c , **	62 ^c , *	-	-
Appleton et al [8], mean (95% CI)	38 (55-20)***	22,4 (0,52-44)*	45,3 (69-22)***	13,3 (-15-42)
Wright et al [19], mean (\pm SD)	46,7 (\pm 55)**	52,3 (\pm 55)**	-	-
Geijlswijk et al [20] ^b , mean (\pm SD)	0,05 mg/kg: 31 (\pm 10)** 0,1 mg/kg: 36 (\pm 10)** 0,15 mg/kg: 42 (\pm 9)***	- - -	- - -	- - -
Wirojanan et al [21], mean (ES)	28 (1,8)***	21 (2,1)*	28,1 (1,8)***	21 (2,1)*
Wasdell et al [22], mean (ES)	30 (0,9)**	31 (0,4)**	Signifikant**	Signifikant**
van der Heijden et al [24], mean (\pm SD)	-	-	21,3 (\pm 33) ^c , **	19,8 (\pm 62) ^c , *
Weiss et al [25], mean	15,7**	15**	16**	Insignifikant
Garstang & Wallis [26], mean	Signifikant	Signifikant	-	-
Smits et al [28], mean (95% CI)	17 (33-0)*	33 (-3-68)	-	-
Smits et al [29], mean (95% CI)	63 (94-32) ^c , **	41 (19-62) ^c , *	75 (114-36) ^c , **	-
Dodge & Wilson [30], mean	Signifikant*	Insignifikant	-	-

ES = effektstørrelse; CI = konfidensinterval; RCT = randomiseret kontrolleret studie; SD = standardafvigelse; SL = søvnlatens; TST = total søvntid.

*) $p < 0,05$; **) $p < 0,01$; ***) $p < 0,001$.

a) Effektstørrelsen er for 9 RCT angivet i minutter for melatonin, sammenlignet med placebo, justeret for *baseline*; enkelte studier angiver kun signifikansniveau uden at specificere ES.

b) Tester 3 grupper med stigende dosis melatonin, og SL er præsenteret for grupperne enkeltvis.

c) Statistisk signifikans sammenlignet med placebo, tidsforskelse sammenlignet med *baseline*.

ni studier effekten i MT-behandlerarmen sammenholdt med PL-gruppen, justeret for BL-data [8, 10, 11, 19-22, 25, 28]. Nedenstående redegøres der for værdierne i disse ni studier.

Generelt var der signifikant forskel på SL og TST målt ved forældremonitorering (søvdagbøger). Der blev fundet forkortet SL i otte studier fra 11,4 min ($p < 0,05$) til 46,7 min ($p < 0,01$) [11, 19]. TST blev forlænget med 15,0 min ($p < 0,05$) til 52,3 min ($p < 0,01$) [19, 25].

ACG-data viste signifikant forkortet SL i fire studier, med 16 min ($p < 0,01$) til 45,3 min ($p < 0,001$) [8, 25]. TST blev signifikant forlænget i et RCT, med 21 min ($p < 0,05$) [21].

SL, målt med forældremonitorering, var klinisk signifikant forkortet i fire studier. Målt med ACG blev klinisk signifikant kortere SL påvist i ét studie. Hverken målt med søvdagbog eller ACG blev TST klinisk signifikant forlænget.

I to RCT blev effekten registreret vha. PSG. I det ene studie fandt man ingen signifikant forskel efter MT-behandlingen [10]. I det andet studie med ti patienter, der havde epilepsi og blev behandlet med 9 mg MT/dag i fire uger, fandt man en signifikant ændret søvnarkitektur med kortere *rapid eye movement* (REM)-latens og kortere REM-stadie [11].

I syv studier målte man DLMO [8, 11, 13, 20, 24, 28, 29]. DLMO blev fundet fremskudt med 44,4-57 min

sammenlignet med BL og 82 min sammenlignet med PL [24, 28, 29]. Ingen af studierne konkluderede man på, om cirkadisk rytme ved BL (og dermed DLMO) var forskudt.

Sikkerhed

Ingen af de PL-kontrollerede forsøg var af en varighed > 3 måneder. Til sammenligning var 77% af danske børn og unge i behandling > 6 måneder iht. Lægemiddelstyrelsens egne data fra 2015. Op mod 18% var i behandling med MT > 3 år.

I alt registrerede man bivirkninger i 18 ud af de 19 RCT. I hovedparten af studierne (55%) var der inkluderet ≤ 50 børn (Tabel 1). I ingen af de nævnte studier evaluerede man bivirkninger ud fra MedDRA-klassifikation. I 68% af studierne benyttede man behandlingsdoser over 3 mg [8, 11, 15, 16, 19, 22, 24-30].

I tre studier rapporterede man ikke om nogen bivirkninger [10, 14, 21], og i fire studier fandt man ingen signifikant forskel på PL- og MT-gruppen [8, 15, 16, 19]. I syv studier var de hyppigst registrerede bivirkninger træthed/træthedssymptomer, bleghed/svimmelhed/kuldefølelse og hovedpine [11, 13, 20, 22, 24, 28, 29].

Der foreligger to langtidsstudier, hvor man har undersøgt MT's betydning for puberteten. I det ene studie undersøgte man, hvornår puberteten inddrædte hos 16 drenge og 30 piger efter gennemsnitligt 3,1 års MT-

behandling [18]. Studiet viste, at de unges Tannerscore og pigernes menarche ikke var signifikant forskelligt fra en historisk hollandsk cohorte af jævnaldrende. Af resultatafsnittet fremgik det hverken, hvor mange der reelt var gået i menarche, eller alderen for hvornår børnene gik i pubertet [18]. I det andet studie telefoninterviewede man forældrene til 44 børn hver tredje måned i op til 3,8 år [23]. Den totale MT-behandlingslængde strakte sig fra 2,3 år til 12,5 år (gennemsnit: 4,3 år). Gennemsnitsalderen for de inkluderede børn var 9,9 år. Ud over fem børn med pubertas praecox var gennemsnitsalderen for pubertetens igangsættelse alderssvarende på 13,4 år (standarddeviation 1,4 år). I studiet blev det ikke nævnt, hvor mange børn der var gået i pubertet, eller hvordan det blev vurderet, om børnene var gået i pubertet [23].

KONKLUSION

Forbruget af MT er fordoblet hos børn og unge siden 2011. En gennemgang af 19 publicerede RCT viser, at MT har klinisk signifikant effekt på SL i fire RCT ved subjektiv måling og i ét RCT ved objektiv måling. Dosis og behandlingsvarighed er ikke konsistente i disse studier. MT har ikke klinisk signifikant effekt på TST. Søvnhygiejniske tiltag er påvist at kunne afhjælpe søvnproblemet hos 50% af børnene. Sikkerhed er sjældent eksplisit vurderet, og bivirkningerne blev i disse studier ikke vurderet ud fra MedDRA.

SUMMARY

Amalie Berring-Uldum, Nanette Marinette Monique Debes, Charlotte Reinhardt Pedersen & Helle Holst:

Melatonin for children with insomnia
Ugeskr Læger 2018;180:V08170628

Treatment for insomnia with melatonin (MT) in children and adolescents aged 0-17 years has doubled since 2011. The efficacy and safety profile for MT in children has not been determined. Recent clinical trials indicate, that MT only has a clinical effect on sleep latency, not on total sleep time. Furthermore, it has emerged, that proper sleep hygiene can cure the sleep problem in 50% of the children. Typically, the safety evaluation only entails an unclassified report of adverse events. Two long-term studies investigate and dispel the potential influence of MT on puberty.

KORRESPONDANCE: Helle Holst. E-mail: helle.holst.01@regionh.dk

ANTAGET: 17. januar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

En komplet referenceliste kan rekviseres ved henvendelse til forfattergruppen.

LITTERATUR

1. Lægemiddelstyrelsen. Melatonin – brugere mellem 0-17 år af lægemidler med melatonin. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/udgivelser/2016/melatonin-brugere-mellem-0-17-aar-af-laegemidler-med-melatonin> (20. mar 2017).
2. Sundhedsdatastyrelsen. Flere unge får sovemedicin. http://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/nyheder/2017/melatonin-monitorering_26062017 (10. jul 2017).
3. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci* 2014;71:2997-3025.
4. Dragoevic Dikic S, Jovanovic AM, Dikic S et al. Melatonin: a "Higgs boson" in human reproduction. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:92-101.
5. Wilson ME, Gordon TP. Short-day melatonin pattern advances puberty in seasonally breeding rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Reprod Fertil* 1989;86:435-44.
6. Andersen LPH, Werner MU, Rosenkilde MM et al. Pharmacokinetics of oral and intravenous melatonin in healthy volunteers. *BMC Pharmacol Toxicol* 2016;17:8.
7. Sonnier M, Cresteil T. Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. *Eur J Biochem* 1998;251:893-8.
8. Appleton RE, Jones AP, Gamble C et al. The use of melatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health Technol Assess Winch Engl* 2012;16:i-239.
9. Pullman RE, Roepke SE, Duffy JF. Laboratory validation of an in-home method for assessing circadian phase using dim light melatonin onset (DLMO). *Sleep Med* 2012;13:703-6.
10. Chang Y-S, Lin M-H, Lee J-H et al. Melatonin supplementation for children with atopic dermatitis and sleep disturbance: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2016;170:35-42.
11. Jain SV, Horn PS, Simakajorboon N et al. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep Med* 2015;16:637-44.
12. Wilhelmsen-Langeland A, Saxvig IW, Pallesen S et al. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for the treatment of delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleepiness and cognitive function. *J Biol Rhythms* 2013;28:306-21.
13. Eckerberg B, Lowden A, Nagai R et al. Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiol Int* 2012;29:1239-48.
14. Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T et al. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2012;21:700-9.
15. Mostafavi S-A, Mohammadi MR, Hosseiniyadeh P et al. Dietary intake, growth and development of children with ADHD in a randomized clinical trial of Ritalin and Melatonin co-administration: through circadian cycle modification or appetite enhancement? *Iran J Psychiatry* 2012;7:114-9.
16. Mohammadi MR, Ali Mostafavi S, Ali Keshavarz S et al. Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Psychiatry* 2012;7:87-92.
17. Gringras P, Gamble C, Jones AP et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ* 2012;345:e6664.
18. Geijlswijk I, Mol R, Egberts T et al. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;216:111-20.
19. Wright B, Sims D, Smart S et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord* 2011;41:175-84.
20. Geijlswijk I, Heijden K, Egberts A et al. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;212:379-91.
21. Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *J Clin Sleep Med* 2009;5:145-50.
22. Wasdell MB, Jar J, Bomben MM et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res* 2008;44:57-64.
23. Carr R, Wasdell MB, Hamilton D et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res* 2007;43:351-9.
24. van der Heijden KB, Smits MG, van Someren EJW et al. 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.
25. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM et al. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:512-9.

26. Garstang J, Wallis M. Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev* 2006;32:585-9.
27. Gupta M, Aneja S, Kohli K. Add-on melatonin improves sleep behavior in children with epilepsy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2005;20:112-5.
28. Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K et al. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1286-93.
29. Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J et al. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001;16:86-92.
30. Dodge NN, Wilson GA. Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. *J Child Neurol* 2001;16:581-4.