



Melatonine bij kinderen met slapeloosheid?

H. Habraken · A. Van Ermen · T. Christiaens · M. De Maesschalck · D. Bijl · J. M. Maloteaux

© Bohn Stafleu van Loghum is een imprint van Springer Media B.V., onderdeel van Springer Nature 2022

Samenvatting De werkzaamheid van melatonine bij kinderen met slapeloosheid is voornamelijk onderzocht in het kader van neurobiologische ontwikkelingsstoornissen, zoals de autismespectrumstoornis, waar melatonine op korte termijn het inslapen en de totale slaapduur verbetert. De klinische relevantie van de bekomen winst is onduidelijk. Er is onvoldoende evidentie om uitspraken te doen over de werkzaamheid bij kinderen zonder neurobiologische ontwikkelingsstoornissen. Kortdurende inname van melatonine lijkt veilig, maar de veiligheid van langdurig gebruik is niet bekend. Er is bezorgdheid over een mogelijk nadelige invloed op de (hormonale) ontwikkeling van kinderen. In België en Nederland worden geneesmiddelen op basis van melatonine aan kinderen off-label voorgeschreven (situatie op 15 juli 2022). Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (België) raadt op basis van het voorzorgsbeginsel gebruik van voedingssupplementen met melatonine af bij kinderen jonger dan 12 jaar. Dergelijke supplementen lijken onschuldig omdat ze

zonder voorschrift verkrijgbaar zijn bij apotheker en drogist. Hun samenstelling is echter onzeker en ze hoeven niet aan dezelfde kwaliteitseisen te voldoen als geneesmiddelen. In dit overzichtsartikel gaan we in op de therapeutische indicaties, werkzaamheid en veiligheid van melatonine bij kinderen.

Trefwoorden melatonine · slapeloosheid · kinderen · ontwikkelingsstoornissen

Melatonine

Melatonine is een hormoon dat een rol speelt bij de regulering van het dag-nacht (circadiane) ritme en het synchroniseren van de slaap-waakcyclus. Melatonine wordt hoofdzakelijk aangemaakt door de epifyse (pijnappelklier) en speelt ook een rol bij andere fysiologische processen (onder andere neuro-endocrien en cardiovasculair) [1], maar welke effecten het daarop heeft, is nog niet volledig duidelijk [2]. Het tijdstip waarop de melatonineproductie op gang komt is afhankelijk van het circadiane ritme en wordt gereguleerd door licht [3]. De afgifte neemt toe na zonsondergang, bereikt een piek tussen 2 en 4 uur 's nachts, en daalt in het tweede deel van de nacht. Het hormoon wordt bijgevolg ook in verband gebracht met een hypnotisch effect en een verhoogde slaapneiging [4, 5]. Kinderen jonger dan 3 maanden produceren zeer weinig melatonine. Vanaf de leeftijd van 3 maanden stijgt de productie, om na de eerste 3 levensjaren opnieuw af te nemen [6].

In België en Nederland is er een geneesmiddel met verlengde afgifte op basis van melatonine op de markt voor kortdurende behandeling van primaire slapeloosheid bij 55-plussers, naast een aantal geneesmiddelen met normale afgifte voor jetlag bij volwassenen als indicatie (www.bcfi.be en www.farmacotherapeutischkompas.nl, situatie op 15 juli

Dit overzichtsartikel is gebaseerd op: Melatonine bij kinderen met slapeloosheid? *Folia Pharmacotherapeutica*. 2021;48(4).

H. Habraken (✉) · Dr. A. Van Ermen · Prof.dr. T. Christiaens · M. De Maesschalck · D. Bijl · Prof.dr. J. M. Maloteaux
 BCFI/CBIP, Gent, België
hilde.habraken@bcfi.be

Prof.dr. T. Christiaens
 eenheid Klinische Farmacologie, Vakgroep Toegepaste en Fundamentele Medische Wetenschappen, Universiteit Gent, Gent, België

M. De Maesschalck
 Artevelde Hogeschool Gent, Gent, België

Prof.dr. J. M. Maloteaux
 Departement Farmacologie, UCL, Gent, België



22). In 2019 werd bij het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) een geneesmiddel op basis van melatonine vergund voor gebruik bij kinderen en adolescenten van 2 tot 18 jaar met een autismespectrumstoornis (ASS) en/of smith-magenissyndroom (SMS), wanneer slaaphygiënische maatregelen onvoldoende zijn (niet op de markt in België en Nederland, situatie op 15 juli 22) [7].

Daarnaast zijn er tal van voedingssupplementen met melatonine vrij verkrijgbaar bij de apotheek of drogist. De regelgeving en maximale toegelaten dosis melatonine in voedingssupplementen verschilt van land tot land. In België beschouwt het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) orale producten die 300 µg of meer melatonine bevatten als geneesmiddel; bij preparaten voor transmucosale resorptie (in de mond en/of keelholte) geldt dit vanaf 200 µg (https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/bijzondere_producten/grijze_zone/adviezen). In Nederland heeft de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd het standpunt dat melatonine bevattende preparaten met meer dan 0,3 mg als geneesmiddel moeten worden beschouwd en derhalve niet als voedingssupplement zijn toegestaan (<https://www.igj.nl/publicaties/brieven/2020/01/28/aankondigingsbrief-melatonine>). Desondanks zijn melatoninepreparaten van 0,1 tot 5 mg verkrijgbaar als voedingssupplement bij de drogist of supermarkt [4]. In Frankrijk is een hogere dosis dan 300 µg toegelaten in voedingssupplementen, in Denemarken is melatonine enkel beschikbaar als geneesmiddel en in de Verenigde Staten wordt het beschouwd als voedingssupplement, ongeacht de dosis [5, 8].

Melatonine bij kinderen met slapeloosheid?

Slaapproblemen komen vaak voor bij kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen, zoals de autismespectrumstoornis (ASS) en aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD). Bij dergelijke kinderen kunnen de klachten te maken hebben met stoornissen in het dag-nachtritme. Ook de inname van stimulantia, zoals methylfenidaat, kan aan de basis liggen van slaapproblemen, evenals een te hoge cognitieve activiteit rond het slapengaan (piekeren, schermgebruik) [9].

Net als bij volwassenen is een niet-medicamenteuze benadering de aanpak van eerste keuze bij kinderen met slapeloosheid, met toepassing van cognitief-gedragstherapeutische technieken en ruime aandacht voor een goede slaaphygiëne. Als dit onvoldoende effect heeft, kan het aanpassen van de stimulerende medicatie mogelijk verbetering geven (andere dosering of toedieningsschema, of overstappen op een ander geneesmiddel) [5, 6, 10].

Belgische cijfers over het gebruik van melatonine bij kinderen ontbreken. In een onderzoek (2019) onder de Rotterdamse bevolking wordt gerapporteerd dat 6% van de 11-jarigen in de voorbije zes maanden

ten minste eenmaal per week melatonine heeft genomen. Minder dan 10% van deze kinderen heeft een diagnose van ADHD of autismespectrumstoornis [11]. Spontane meldingen van ongewenste effecten bij het FAGG na gebruik van melatonine door kinderen (zie beneden) doen vermoeden dat gebruik in deze leeftijdsgroep ook in België niet zeldzaam is.

Werkzaamheid

Er zijn geen gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken van goede kwaliteit over de werkzaamheid van melatonine bij kinderen met slapeloosheid die niet lijden aan ontwikkelingsstoornissen [5]. De meeste placebogecontroleerde onderzoeken zijn uitgevoerd bij kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen. Ze hebben een korte follow-upduur (1 tot 13 weken) en onderzoeken uiteenlopende doseringen. Volgens enkele systematische reviews wordt de meeste winst vastgesteld bij kinderen met een autismespectrumstoornis: deze kinderen slapen met melatonine ruim een half uur sneller in en drie kwartier langer per nacht dan met een placebo [12, 13]. Of deze verbeteringen in de slaap zich ook weerspiegelen in het gedrag overdag is weinig onderzocht. De beperkte resultaten suggereren geen effect op het gedrag bij kinderen met ADHD. Bij kinderen met een autismespectrumstoornis levert een combinatie van melatonine met kortdurende cognitieve gedragstherapie het beste resultaat [6, 14].

Het is niet duidelijk op welk tijdstip melatonine het best kan worden toegediend en wat de optimale dosering is [5]. De biologische beschikbaarheid van melatonine blijkt na orale toediening laag en variabel te zijn [4].

Veiligheid

Klinische onderzoeken suggereren dat *kortdurend gebruik* van melatonine bij kinderen veilig is. Frequent gemelde ongewenste effecten zijn onder andere slaperigheid overdag en hoofdpijn; ook enuresis, duizeligheid, diarree en huiduitslag worden gerapporteerd [5, 10, 15].

Centra voor farmacovigilantie ontvingen meerdere meldingen van ongewenste effecten met melatonine, zowel bij gebruik als geneesmiddel als bij gebruik als voedingssupplement [16, 17].

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (de afdeling Vigilantie van het FAGG) ontving tussen 2009 en 2020 41 meldingen over vermoede ongewenste effecten bij gebruik van melatonine, waarvan twee bij minderjarigen: een jongen van 9 die hyperventilatie ontwikkelde en een jongen van 16 jaar met vermoeidheid en rode ogen, in beide gevallen na de inname van Circadin® (geen informatie over een oorzakelijk verband).

Het Nederlandse Bijwerkingencentrum Lareb ontving tussen 1997 en 2019 181 klachten na het gebruik

van melatonine, waarvan bijna de helft bij kinderen tot 10 jaar. Zowel met de vergunde geneesmiddelen als met apotheekbereidingen en voedingssupplementen aangekocht bij de drogist zijn ongewenste effecten gemeld, ook met laaggedoseerde preparaten (0,1 tot 0,5 mg). Diarree, hoofdpijn en duizeligheid worden het meest gemeld. Van de drie meldingen bij kinderen over het optreden van convulsies was in één geval (leeftijdscategorie 10–20 jaar) geen voorgeschiedenis van epilepsie bekend [17].

De veiligheid bij *langdurig gebruik* is niet bekend omdat er onvoldoende onderzoek naar is gedaan [10]. De nachtelijke productie van lichaamseigen melatonine neemt af bij de aanvang van de puberteit. Toediening van exogeen melatonine kan de werking van de hypothalamus-hypofyse-gonaden-as verstoren. Langdurig gebruik heeft dus mogelijk een nadelige invloed op de productie van geslachtshormonen en de puberteit. Goed uitgevoerd klinisch onderzoek hierover ontbreekt. De beschikbare onderzoeken laten geen conclusies toe omdat de steekproef te klein was, gegevens onvolledig waren en de gebruikte meetschalen tekortkomingen kenden [1].

Melatonine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP1A2, waardoor er een risico is op interacties met CYP1A2-inhibitoren (bijvoorbeeld fluvoxamine, coffeïne) en -inductoren. Verhoogde spiegels van melatonine zijn aangetoond na coffeïnegebruik. Overmatige sedatie kan optreden bij associatie met alcohol of andere geneesmiddelen met een sederend effect [4, 5].

Extra voorzichtigheid is geboden bij kinderen met epilepsie, vanwege een verhoogd risico op convulsies. Bij kinderen met auto-immuunaandoeningen kan melatonine exacerbaties uitlokken [18, 19]. Vermoede bijwerkingen van melatonine kunnen gemeld worden via www.eenbijwerkingmelden.be (België) of www.lareb.nl (Nederland).

Kwaliteit van de samenstelling

Een bijkomend probleem van voedingssupplementen is dat ze niet aan dezelfde kwaliteitseisen hoeven te voldoen als geneesmiddelen [20]. Uit een Canadees onderzoek blijkt dat de samenstelling van voedingssupplementen met melatonine sterk kan afwijken van wat vermeld wordt op de verpakking [5, 21].

Beschouwing

Het gebruik van melatonine tegen slapeloosheid dient in vraag gesteld worden, niet alleen bij volwassenen [4], maar zeker ook bij kinderen. Het voorschrijven van geneesmiddelen op basis van melatonine aan kinderen is off-label in België en Nederland (situatie op 15 juli 22).

Extra voorzichtigheid is geboden omdat de veiligheid van langdurig gebruik en de gevolgen op de (sekuele) ontwikkeling niet bekend zijn. Er is behoefte

aan onderzoeken van goede kwaliteit bij kinderen én volwassenen.

Voedingssupplementen met melatonine lijken onschuldig omdat ze vrij verkrijgbaar zijn bij de apotheker of drogist. Hun samenstelling blijkt niet steeds overeen te komen met wat er op de verpakking vermeld wordt en voedingssupplementen hoeven niet aan dezelfde kwaliteitseisen te voldoen als geneesmiddelen. Dit is een belangrijke boodschap om mee te geven aan adolescenten en ouders van kinderen met slaapproblemen die melatonine overwegen of reeds gebruiken. Volgens het FAGG (België) is het gebruik van voedingssupplementen met melatonine op basis van het voorzorgsbeginsel niet aangewezen voor kinderen tot 12 jaar. Verpakkingen moeten daarom de nodige waarschuwingen dragen en hun presentatie mag niet gericht zijn op consumptie door die leeftijdsgroep (https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/bijzondere_producten/grijze_zone/adviezen).

Wanneer bij kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen, zoals de autismespectrumstoornis, die niet reageren op een niet-medicamenteuze aanpak overwogen wordt om melatonine (off-label) te starten, is overleg met een specialist aangewezen. Het kind moet van nabij opgevolgd worden, met bijzondere aandacht voor ongewenste effecten. De werkzaamheid en de behoefte aan voortzetting van de behandeling moeten op regelmatige basis geëvalueerd worden. Klassieke slaapmedicatie (benzodiazepine, Z-product) is af te raden vanwege het verslavingsrisico en het risico op ongewenste effecten, zoals slaperigheid overdag, paradoxale reacties (bijvoorbeeld rusteloosheid, agressie) en tolerantieontwikkeling. Over fytotherapie ontbreekt evidentie van goede kwaliteit bij kinderen met slapeloosheid.

Het is moeilijk om op basis van de beschikbare gegevens de plaats te bepalen van melatonine bij kinderen met slapeloosheid. Een niet-medicamenteuze aanpak is de eerste keuze.

Literatuur

1. Boafo A, Greenham S, Alenezi S, et al. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. *Nat Sci Sleep*. 2019;11:1–10.
2. NCCIH. Melatonin: what you need to know. 2022. <https://www.nccih.nih.gov/health/melatonin-what-you-need-to-know>. Geraadpleegd op: 15 jul 2022.
3. Gorgels W, Knuistingh Neven A, Lucassen PLBJ, Smelt A, Damen-van Beek Z, Bouma M, et al. NHG-Standaard Slaapproblemen en slaappmiddelen (tweede herziening). *HuisartsWet*. 2014;57:352–61.
4. Stolk L. Geen melatonine bij primaire slaapproblemen. *Geneesmiddelenbulletin*. 2020;54:41–4.
5. Anonymous. Melatonin for insomnia in children. *JAMA*. 2020;324:1559–60.
6. Anonymous. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders. *Drug Ther Bull*. 2015;53:117–20.

7. European Medicines Agency. EPAR-assessment report slenlyto. Amsterdam: EMA; 2020.
 8. Rédaction Prescrire. Mélatonine: bilan des notifications d'effets indésirables en France. *Rev Prescrire*. 2018;38:835–6.
 9. Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, et al. Sleep in children with autism spectrum disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19:34.
 10. Buckley WA, Hirtz D, Oskoui M, et al. Practice guideline: treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2020;94(9):392–404.
 11. Koopman-Verhoeff ME, Dries MA van den, Seters JJ van, et al. Association of sleep problems and melatonin use in school-aged children. *JAMA Pediatr*. 2019;173:883–5.
 12. McDonagh MS, Holmes R, Hsu F. Pharmacologic treatments for sleep disorders in children: a systematic review. *J Child Neurol*. 2019;34:237–47.
 13. Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2018;103:1155–62.
 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. Gringras P, Nir T, Breddy J, et al. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56:948–57.
 16. ANSES. Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with the consumption of food supplements containing melatonin. ANSES Opinion Request No 2016-SA-0209. Maisons-Alfort Cedex: ANSES 2018.
 17. Bijwerkingencentrum Lareb. Overview of reports on adverse drug reactions of melatonin. 's-Hertogenbosch: Bijwerkingencentrum Lareb; 2020.
 18. Commissie Farmaceutische Hulp. Farmacotherapeutisch Kompas. www.fk.cvz.nl. Geraadpleegd op: 15 jul 2022.
 19. SKP. Melatonine Pharma Nord®. Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP). Vejle: Pharma Nord Denemarken; 2020.
 20. BCFI. Geneesmiddelen op basis van planten: een toelichting. *Folia Pharmacotherapeutica* april 2011. <https://www.bcfi.be/nl/articles/1956?folia=1951>. Geraadpleegd op: 15 jul 2022.
 21. Erland LAE, Saxena PK. Melatonin natural health products and supplements: presence of serotonin and significant variability of melatonin content. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:275–81.
- Springer Nature or its licensor holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

H. Habraken, licentiaat psychologie, wetenschappelijk medewerker BCFI/CBIP

Dr. A. Van Ermen, apotheker, wetenschappelijk medewerker BCFI/CBIP

Prof.dr. T. Christiaens, huisarts, hoofdredacteur, BCFI/CBIP

M. De Maesschalck, huisarts, voormalig wetenschappelijk medewerker BCFI/CBIP, lector, Artevelde Hogeschool Gent

D. Bijl, oud-huisarts-epidemioloog, president International Society of Drug Bulletins, redacteur, BCFI/CBIP

Prof.dr. J. M. Maloteaux, emeritus hoogleraar, hoofdredacteur BCFI/CBIP