

Behandling med melatonin ved søvnforstyrrelser hos børn og unge

National klinisk anbefaling



Kontaktperson

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67

Sponsorer / Finansiering

Sundhedsstyrelsen

Ansvarsfraskrivelse

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske anbefalinger er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske anbefalinger bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske anbefalinger er offentligt tilgængelige, således at borgere og patienter også kan orientere sig i retningslinjerne.

Nationale kliniske anbefalinger klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge anbefalingerne. De nationale kliniske anbefalinger er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode, som ikke er anbefalet være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling.

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7014-477-3

Indhold

| | |
|---|----|
| Centrale budskaber | 4 |
| 1. Læsevejledning | 6 |
| 2. Indledning | 8 |
| 3. Søvnforstyrrelser hos børn og unge..... | 9 |
| 4. Baggrund for valg af spørgsmål..... | 11 |
| 5. Melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser uden kendt årsag..... | 12 |
| 6. Melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom..... | 25 |
| 7. Patientcases..... | 38 |
| 8. Implementering..... | 40 |
| 9. Monitorering | 41 |
| 10. Opdatering og videre forskning | 42 |
| 11. Fokuserede spørgsmål | 43 |
| 12. Beskrivelse af anvendt metode | 45 |
| 13. Søgebeskrivelse..... | 46 |
| 14. Arbejdsgruppen og referencegruppen..... | 48 |
| 15. Begreber og forkortelser | 50 |
| Referencer | 53 |

Centrale budskaber

1. Læsevejledning

2. Indledning

3. Søvnforstyrrelser hos børn og unge

4. Baggrund for valg af spørgsmål

5. Melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser uden kendt årsag

 Svag anbefaling

Overvej melatonin til børn og unge med længerevarende søvnforstyrrelser uden kendt årsag og med nedsat dagtidfunktion, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt

Remark:

Anbefalingen omfatter børn og unge i alderen 5 til 20 år. Børn og unge med autisme og ADHD er ikke omfattet af anbefalingen, da Sundhedsstyrelsen har separate anbefalinger for brug af melatonin til de patientgrupper.

Inden behandling med melatonin skal søvnhygiejniske tiltag være afprøvet i minimum fire uger og søvnmønstret skal være registreret ved brug af søvndagbog i 14 dage. Søvnhygiejniske tiltag, der kan afprøves før start af melatoninbehandling er beskrevet i kapitel 3. Derudover bør anden ikke-farmakologisk behandling som fx tyngdeprodukter være overvejet inden melatonin afprøves.

Ved psykiatrisk og somatisk komorbiditet eller ved sociale problemer/belastninger, skal udredning og eventuel behandling være iværksat (se evt. kapitlet 3). Ved mistanke om primær søvn sygdom foreslås henvisning til søvnmedicinsk center med henblik på videre udredning.

Man kan overveje at starte med et melatoninpræparat (hurtigvirkende eller på depotform) i dosis på 1-3 mg per dag (ca 0,05 mg pr kg legemsvægt). Dosis kan øges med 1 mg om ugen. Maksimal dosis er 5 mg per dag. Behandling med melatonin skal være kortvarig og skal altid revurderes efter 14 dage og igen efter tre måneder. Ved sparsom eller ingen effekt skal lægemidlet seponeres. Ved god effekt og fortsat behandling skal behandlingseffekt og behandlingsplan revurderes ved fornyet brug af søvndagbog minimum hver 6. måned. Tilsvarende bør der efter pausering eller ved nedtrapning foretages en vurdering af søvnmønstret ved brug af søvndagbog. Ved seponering skal melatonin udtrappes over tid.

Opstart og behandling med melatonin af børn og unge med søvnforstyrrelser uden kendt årsag kan varetages af speciallæge i almen medicin. Behandlingen bør ske i et samarbejde med en speciallæge i børne- ungdomspsykiatri eller speciallæge i pædiatri med særlig viden inden for søvnforstyrrelser hos børn og unge. Behandling af unge over 18 år bør ske i samarbejde med speciallæger inden for tilsvarende specialer.

Melatoninbehandling til børn og unge, som ikke er diagnosticeret med autisme, ADHD eller Smith-Magenis, er off label. Ved behandling med melatonin skal barnet/den unge/forældrene informeres om, at behandling med melatonin er uden for godkendt indikation, og indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen.

6. Melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom

Svag anbefaling

Overvej melatonin til børn og unge med længerevarende søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom og med nedsat dagtidfunktion, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt

Remark:

Anbefalingen omfatter børn og unge i alderen 2 til 20 år. Børn og unge med autisme og ADHD er ikke omfattet af anbefalingen, da Sundhedsstyrelsen har separate anbefalinger for brug af melatonin til de patientgrupper.

Inden behandling med melatonin skal søvnhygiejniske tiltag være afprøvet i minimum fire uger og søvnmønstret skal være registreret ved brug af søvndagbog i 14 dage. Søvnhygiejniske tiltag, der kan afprøves før start af melatoninbehandling er beskrevet i kapitel 3. Derudover bør anden ikke-farmakologisk behandling som fx tyngdeprodukt være overvejet inden melatonin afprøves.

Ved psykiatrisk og somatisk komorbiditet eller ved sociale problemer/belastninger, skal udredning og eventuel behandling for grundlæggende sygdom skal være iværksat (se evt. kapitel 3). Ved mistanke om primær søvnsygdom foreslås en henvisning til søvnmedicinsk center med henblik på videre udredning.

Man kan overveje at starte med et melatoninpræparat (hurtigvirkende eller på depotform) i dosis på 1-3 mg per dag (ca 0,05 mg pr kg legemsvægt). Dosis kan øges med 1 mg om ugen. Maksimal dosis er 5 mg per dag. Behandling med melatonin skal være kortvarig og skal altid revurderes efter 14 dage og igen efter tre måneder. Ved sparsom eller ingen effekt skal lægemidlet seponeres. Ved god effekt og fortsat behandling skal behandlingseffekt og behandlingsplan revurderes ved fornyet brug af søvndagbog minimum hver 6. måned. Tilsvarende bør der efter pausering eller ved nedtrapning foretages en vurdering af søvnmønstret ved brug af søvndagbog. Ved seponering skal melatonin udtrappes over tid.

Opstart og behandling med melatonin af børn og unge med søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom skal foregå ved speciallæge børne- og ungdomspsykiatri eller ved speciallæge i pædiatri med særlig viden inden for neurologiske sygdomme, udviklingsforstyrrelser og/eller medfødte syndromsygdomme. Vedligeholdelsesbehandling kan varetages af speciallæge i almen medicin, forudsat at det sker efter konkret, gensidig aftale og i et samarbejde med en speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri og/eller speciallæge i pædiatri med særlig viden inden for neuropsykiatriske sygdomme, udviklingsforstyrrelser og/eller medfødte syndromsygdomme. Unge over 18 år bør konfereres med speciallæger inden for tilsvarende relevante voksenafdelinger. Melatoninbehandling af børn og unge med svære kroniske pædiatriske eller psykiatriske tilstande bør varetages af de klinikker, hvor patienten har sit forløb.

Melatoninbehandling til børn og unge, som ikke er diagnosticeret med Smith-Magenis syndrom, autisme og ADHD, er off label. Ved behandling med melatonin skal barnet/den unge/forældrene informeres om, at behandling med melatonin er uden for godkendt indikation, og indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen. Patienter med Smith-Magenis syndrom bør behandles med det melatoninpræparat, der er godkendt hertil.

7. Patientcases

8. Implementering

9. Monitorering

10. Opdatering og videre forskning

11. Fokuserede spørgsmål

12. Beskrivelse af anvendt metode

13. Søgebeskrivelse

14. Arbejdsgruppen og referencegruppen

15. Begreber og forkortelser

1. Læsevejledning

Læsevejledning

Anbefalingerne er udarbejdet efter GRADE-metoden (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). GRADE er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere tiltroen til evidens og udarbejde kliniske anbefalinger.

Anbefalingstyper

Anbefalingen har en retning og en styrke. Anbefalingen er i udgangspunktet for eller imod en given intervention eller diagnostisk test. Styrken af anbefalingen kan være stærk eller svag. Vurdering af anbefalingens retning og styrke giver på den måde mulighed for fire typer af anbefalinger: stærk for, svag for, svag imod eller stærk imod. Retning og styrke afhænger i udgangspunktet af balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, patientværdier og præferencer samt tiltroen til evidensen. Tiltroen til evidensen afhænger af tiltro til de estimerede effekter for de kritiske udfald.

Stærk anbefaling

Der gives en stærk anbefaling for, når der er stor tiltro til, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne i forhold til alternativet.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Høj eller moderat tiltro til evidensen
- Stor tiltro til, at interventionen gavner og/eller har færre skadevirkninger
- Patientpræferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen

Implikationer:

Langt de fleste patienter vil ønske interventionen frem for alternativet og kun få vil afstå

Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen frem for alternativet

Svag anbefaling

Der gives en svag anbefaling for interventionen frem for alternativet, når det vurderes, at fordelene er større end ulemperne, men forskellen er lille og/eller tiltroen til evidensen er lav eller meget lav. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

- Lav eller meget lav tiltro til evidensen.
- Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.
- Patientpræferencer er ukendte eller vurderes at variere væsentligt.

Implikationer:

De fleste patienter vil ønske interventionen, men en del vil afstå

Klinikeren vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag anbefaling mod

Der gives en svag anbefaling imod interventionen frem for alternativet, når det vurderes, at ulemperne er større end fordelene, men forskellen er lille og/eller tiltroen til evidensen er lav eller meget lav. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

- Lav eller meget lav tiltro til evidensen.
- Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.
- Skadevirkningerne vurderes at være større end den gavnlige effekt.
- Patientpræferencer er ukendte eller vurderes at variere væsentligt.

Implikationer:

De fleste patienter vil afstå fra interventionen, men en del vil ønske den.

Klinikeren vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Stærk anbefaling mod

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er stor tiltro til, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene i forhold til alternativet.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

- Høj eller moderat tiltro til evidensen
- Stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille
- Stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger
- Patientpræferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vil afstå fra interventionen og kun få vil ønske den

Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen frem for alternativet.

Grundlaget for anbefalingen

Grundlaget for anbefalingen er præsenteret i forskningsdokumentationen, nøgleinformation og rationale for anbefalingen.

Forskningsdokumentation:

I forskningsdokumentationen præsenteres en sammenfatning af den tilgrundliggende evidens. Ligeledes præsenteres en evidensprofil med de samlede effektestimater, tiltroen til estimerne samt referencer til studierne.

Tiltroen til estimerne inddeles i fire niveauer:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Nøgleinformationer

Her gives en fyldestgørende beskrivelse af balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, den overordnede tiltro til evidensen, patientværdier og præferencer, ressourcer, lighed i sundhed, accept af intervention samt gennemførlighed.

Rationale

Rationalet beskriver, hvordan de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Adaption

Hvis anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Referencer:

En samlet referenceliste for anbefalingen.

Videre læsning

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. Journal of Evidence-Based Medicine 6 (2013) 50-54. Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>.

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

God læselyst.

2. Indledning

Formål

Formålet med de nationale kliniske anbefalinger (NKA) er at understøtte en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

En NKA indeholder primært konkrete handlingsanvisninger indenfor en udvalgt, velafgrænset klinisk problemstilling (dvs. hvad der skal gøres og hvem det er relevant for). Den har ikke som primært formål at afklare visitation og organisering af indsatsen (hvem der skal tilbyde indsatsen) eller samfundsøkonomiske konsekvenser (hvad er den afledte effekt på ressourcerne og er disse til stede). Disse typer af problemstillinger kan eksempelvis håndteres i en visitationsretningslinje, et pakkeforløb, et forløbsprogram eller en medicinsk teknologivurdering (MTV).

Til både børn og unge med ADHD [73] og autisme [74] anbefaler Sundhedsstyrelsen, at melatonin kan overvejes ved søvnforstyrrelser hvor søvnhygiejniske indsatser ikke har haft tilstrækkelig effekt. Der er ikke danske anbefalinger rettet mod andre grupper af børn og unge, og der samtidig over det seneste årti set en generel stigning i forbruget af melatonin hos børn og unge. Derfor er der behov for at Sundhedsstyrelsen udarbejder anbefalinger for brugen af melatonin til de grupper af børn og unge med søvnforstyrrelser, der ikke er omfattet af de hidtidige anbefalinger. Formålet med denne NKA er således at understøtte en ensartet kvalitet i sundhedsvæsenet ved behandling med melatonin ved søvnforstyrrelser hos børn og unge, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft en tilstrækkelig effekt.

Afgrænsning af patientgruppe

Populationen omfatter børn og unge både med og uden anden sygdom, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft en tilstrækkelig effekt. Ved psykiatrisk og somatisk komorbiditet, samt sociale problemer/belastninger, skal udredning og eventuel behandling være iværksat. Søvnforstyrrelser defineres som gentagne vanskeligheder med indsovning, gennemsovning, søvnens varighed eller kvalitet trods sikring af aldersrelevante rammer til opnåelse af søvn. Problemerne med søvnen skal være relateret til nedsat dagtidfunktion og være til stede mindst tre gange om ugen og gennem mindst tre måneder.

I denne NKA præsenteres der separate anbefalinger for patienter i alderen 5 til 20 år med søvnforstyrrelser, hvor årsagen ikke er kendt og for patienter i alderen 2 til 20 år, hvor søvnforstyrrelserne ses i forbindelse med anden sygdom.

Børn og unge med autisme og ADHD er ikke omfattet af denne NKA, da Sundhedsstyrelsen har separate anbefalinger for brug af melatonin til de patientgrupper [73] og [74].

Målgruppe/brugere

Denne NKA henvender sig primært til sundhedsprofessionelle, der er involveret i behandling af børn og unge med søvnforstyrrelser. Sekundært henvender den sig til forældre til børn med søvnforstyrrelser og unge med søvnforstyrrelser eller andre, der ønsker viden på området.

Patientperspektivet

Denne NKA er i forbindelse med høringen blevet sendt direkte til relevante patientforeninger med mulighed for gennemlæsning og kommentering.

3. Søvnforstyrrelser hos børn og unge

Søvn har stor betydning for børn og unges sundhed, udvikling og trivsel, da både kroppen og hjernen restituerer under søvn. Søvnbehovet falder med alderen. For de 7-12 årige varierer behovet mellem 9-11 timer per nat, og for de 13 -18 årige varierer søvnbehovet mellem 8-10 timer per nat [75]. Søvnproblemer kan have store negative indvirkninger på barnets og den unges dagligdag. Utilstrækkelig søvn kan blandt andet medføre træthed i dagtiden, irritabilitet, humørpåvirkning, adfærdsproblemer, relationelle problemer, koncentrationsbesvær, nedsat indlæringssevne og dårligere præstationer i skole og uddannelsessammenhæng [66][70][58]. Søvnproblemer kan desuden være forbundet med symptomer på depression og angst, nedsat vækst, diabetes og overvægt [56][57][59][60][62][63][69][77]. Søvnproblemer påvirker ikke kun barnet eller den unge, men kan have negativ indvirkning på hele familien.

Søvnforstyrrelser blandt børn og unge er meget almindelige. I en dansk undersøgelse blandt unge mellem 15 og 25 år angav 28% af pigerne og 21% af drengene at have ugentlige søvnproblemer [76]. Søvnforstyrrelser er især hyppige blandt børn og unge med psykiske problematikker, men også blandt børn og unge uden kendte psykiske problematikker er søvnforstyrrelser almindelige [66][52]. Søvnforstyrrelser kan desuden være en følgetilstand til udviklingsforstyrrelser og syndromer, herunder Angelman syndrom, Smith-Magenis syndrom, William syndrom og visse makrocefalisyndromer [86][87][88].

I denne NKA er søvnforstyrrelser defineret som:

Gentagne vanskeligheder med indsovning, gennemsovning, søvnens varighed eller kvalitet trods sikring af aldersrelevante rammer til opnåelse af søvn. Problemerne med søvnen skal være relateret til nedsat dagtidfunktion og være til stede mindst tre gange om ugen og gennem mindst tre måneder. Nedsat dagtidfunktion kan fx omfatte træthed/uoplægthed, påvirket opmærksomhed og hukommelse, humørsvingninger, adfærdsproblemer eller nedsat energi/motivation.

Søvnhygiejniske tiltag

Søvnhygiejniske tiltag er førstevalget for behandling af søvnforstyrrelser hos børn og unge. Søvnhygiejniske tiltag kan beskrives som en samlet indsats, der primært er møntet på rådgivning til forældrene/den unge, hvor adfærd og livsstil der hæmmer søvnen undgås, og adfærd, vaner, forhold og rutiner som stimulerer til en bedre søvn fremmes. Søvnhygiejniske tiltag bør afprøves i minimum fire uger og indeholde vejledning inden for følgende tre punkter [52][53][64]:

1. Rutiner og søvnrytme-regulerende tiltag

- Fast sengetid og fast tid at stå op på, også i weekender og ferier.
- Regelmæssige måltider i løbet af dagen, men undgå store mængder fedtrig og energirig kost før sengetid.
- Tilstræb at den unge/barnet er fysisk aktiv i løbet af dagen.
- Sluk for fjernsyn/computer/tablet/mobiltelefon senest en time før sengetid, og sørg for at den unge/barnet ikke har adgang til elektronik i løbet af natten.
- Undgå koffeinholdige drikke som fx kaffe og cola sidst på dagen.
- Indfør faste forudsigelige rutiner før sengetid i forhold til aftensmad, varmt bad, toiletbesøg, nattøj, tandbørstning, godnathistorie/sang/rolig musik.
- Undgå at barnet/den unge ligger vågen i sengen for længe.
- Undgå sen eller lang eftermiddagslur.

2. De fysiske rammer omkring sove miljøet

- Sengen skal holdes ren og ryddelig.
- Der bør ikke være forstyrrende elementer i soverummet.
- Man bør tilstræbe et stille sove miljø uden forstyrrelser udefra.
- Luft ud og sørg for, at soveværelset er veltempereret. Den optimale værelsestemperatur ved søvn er for de fleste 18-21 grader.
- Værelset hvor barnet/den unge sover, bør være mørkt eller med dæmpet belysning, opsæt evt. mørklægningsgardiner og evt. en vågelampe med rødtligt skær.

3. Følelsesmæssig regulering og forældrestøttende tiltag

- Overgang fra vågen tilstand til søvn er et skifte, så stop ikke barnet/den unges aktivitet for brat inden sengetid, giv en varsling, så overgangen lettes og konflikter undgås.
- Forældre skal lære deres barns træthedssignaler at kende og tilpasse sengetiden herefter. Udnyt den naturlige træthed så barnet/den unge ikke bliver overtræt og derved har svært ved at falde til ro.
- Sengen skal forbindes med søvn og ikke leg eller straf. Undgå at bede barnet om at gå i seng som en straf.

- Sørg for at barnet/den unge har mulighed for at få talt dagens problemer og oplevelser igennem i dagtiden, så psykiske spændinger undgås op mod sengetid.
- Der bør være ro omkring sengetiderne, sørg for en rolig periode på omkring en time før sengetid.

Det skal pointeres at nogle af de søvnhygjniske tiltag er mere velundersøgt end andre.

Før opstart af farmakologisk behandling ved søvnforstyrrelser hos børn og unge, skal søvnmønstret registreres ved brug af søvndagbog i 14 dage, og søvnhygjniske tiltag skal være afprøvet i en periode på minimum 4 uger. Et eksempel på en søvndagbog kan ses [HER](#).

Ved psykiatrisk og somatisk komorbiditet, samt sociale problemer/belastninger, skal udredning og eventuel behandling af dette desuden være iværksat inden eventuel opstart af behandling med melatonin. Ved mistanke om primær søvnsygdom kan man overveje at henvise til et søvnmedicinsk center med henblik på videre udredning. Følgende problemstillinger kan med fordel overvejes i forbindelse med udredning af barnet/den unge med søvnforstyrrelser:

Somatiske tilstande

- Overvægt
- Smerter
- Allergi
- Polypper i luftveje
- Astma
- Eksem
- Refluks
- Søvnapnø

Primær søvnsygdom

- Søvnapnø
- Centrale hypersomnier – herunder narkolepsi, parasomnier og andre natlige anfald

Psykiatriske tilstande

- Hyppige psykiatriske tilstande - herunder angst, depression, tegn på ADHD og autisme

Sociale forhold

- Belastninger i familien
- Problematikker i skole
- Problematikker i forhold til sociale relationer i omgangskreds
- Andre belastende omstændigheder, herunder eksamensperiode

4. Baggrund for valg af spørgsmål

Farmakologisk behandling af søvnforstyrrelser hos børn og unge i Danmark omfatter primært melatonin [72]. Fra 2011-2020 er antallet af brugere af receptpligtig melatonin blandt 0-17 årige mere end fordoblet, da antal brugere er steget fra 4.630 per år i 2011 til 13.295 per år i 2020 [71]. I samme periode blev antallet af brugere i alderen 18-24 år mere end femdoblet, fra 1.760 i 2011 til 9.695 i 2020 [71]. Stigningen ses både blandt børn og unge, der har en registreret diagnose, der kan udgøre en relevant indikation for brug af melatonin (fx autismespektrumforstyrrelser) [72] og blandt børn og unge, der ikke har en registreret relevant diagnose for brug af melatonin [72]. Et nyt dansk registerstudie fra 2022 viser, at størstedelen af de personer, som anvender melatonin, overvejende er registreret med en psykiatrisk diagnose eller på anden vis kendt i psykiatrisk regi. Samtidig ses langvarig brug (defineret som vedvarende brug i 12 måneder efter første recept) primært hos den yngre patientgruppe (alder 5 til 13 år) [89].

Farmakologisk behandling er almindeligvis ikke førstevalgsbehandling ved søvnforstyrrelser hos børn og unge. I Danmark er melatoninholdige lægemidler godkendt til behandling af søvnforstyrrelser hos børn og unge i alderen 2-18 år med autisme og/eller Smith-Magenis syndrom, samt børn og unge i alderen 6-17 år med ADHD [52].

Melatonin er et døgn- og søvnregulerende hormon, der medvirker til etablering og vedligeholdelse af søvnen og spiller en vigtig rolle i regulering af døgnrytmen. Effekten af melatoninbehandling er primært undersøgt blandt børn med ADHD [73][13], autisme [74] og neurologiske sygdomme/udviklingsforstyrrelser [4][7][9]. Modsat anden medicin mod søvnforstyrrelser, er der ikke beskrevet tolerans eller afhængighed ved brug af melatonin [66]. Der er bekymring for at behandling med melatonin kan medføre skadelige virkninger særligt på længere sigt. Der er diskussion om, hvorvidt brug af melatonin muligvis kan nedsætte insulinfølsomheden, men uden at forskningen har kunnet bidrage med entydige resultater [65][67][68]. Bivirkninger og langtidsvirkningerne er generelt sparsomt belyst, og der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig viden til at kunne udelukke skadelige virkninger ved langtidsbrug [55][66].

På baggrund af den generelle stigning i forbruget af melatonin, bekymringer for mulige langtidsbivirkninger, samt at der mangler nationale anbefalinger på området, vurderes det, at der er behov for anbefalinger til børn og unge, der ikke er omfattet af de hidtidige anbefalinger for brugen af melatonin. Det er således arbejdsgruppens ønske, at afklare de gavnlige og skadelige virkninger herunder langtidsbivirkninger ved behandling med melatonin til søvnforstyrrelser hos børn og unge, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Effekten af melatonin ønskes undersøgt hos både børn og unge med søvnforstyrrelser uden kendt årsag og hos børn og unge med søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom. Effekten ønskes sammenlignet med enten ingen behandling med melatonin eller non-farmakologisk behandling (se kapitlet fokuserede spørgsmål).

Aldersgruppen for børn og unge med søvnforstyrrelser uden kendt årsag afgrænses fra 5 til 20 år. Aldersgruppen for børn og unge med søvnforstyrrelser grundet anden sygdom afgrænses fra 2 til 20 år, da søvnforstyrrelser grundet anden sygdom kan være svære og manifesterer sig tidligt. Søvnforstyrrelser kan være vanskelige at definere for børn i alderen 0-2 år og søvnhygiejniske tiltag for denne aldersgruppe adskiller sig fra tiltagene til den øvrige aldersgruppe, derfor indgår denne aldersgruppe ikke i anbefalingerne.

Arbejdsgruppen var enige om, at det vil være mest velegnet at udarbejde anbefalinger for 18 til 20-årige på baggrund af evidensgrundlag omhandlende unge op til 18 år, frem for at inddrage litteratur omhandlende voksne.

5. Melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser uden kendt årsag

Svag anbefaling

Overvej melatonin til børn og unge med længerevarende søvnforstyrrelser uden kendt årsag og med nedsat dagtidfunktion, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt

Anbefalingen omfatter børn og unge i alderen 5 til 20 år. Børn og unge med autisme og ADHD er ikke omfattet af anbefalingen, da Sundhedsstyrelsen har separate anbefalinger for brug af melatonin til de patientgrupper.

Inden behandling med melatonin skal søvnhygiejniske tiltag være afprøvet i minimum fire uger og søvnmønsteret skal være registreret ved brug af søvndagbog i 14 dage. Søvnhygiejniske tiltag, der kan afprøves før start af melatoninbehandling er beskrevet i kapitel 3. Derudover bør anden ikke-farmakologisk behandling som fx tyngdeprodukter være overvejet inden melatonin afprøves.

Ved psykiatrisk og somatisk komorbiditet eller ved sociale problemer/belastninger, skal udredning og eventuel behandling være iværksat (se evt. kapitlet 3). Ved mistanke om primær søvnsygdom foreslås henvisning til søvnmedicinsk center med henblik på videre udredning.

Man kan overveje at starte med et melatoninpræparat (hurtigvirkende eller på depotform) i dosis på 1-3 mg per dag (ca 0,05 mg pr kg legemsvægt). Dosis kan øges med 1 mg om ugen. Maksimal dosis er 5 mg per dag. Behandling med melatonin skal være kortvarig og skal altid revurderes efter 14 dage og igen efter tre måneder. Ved sparsom eller ingen effekt skal lægemidlet seponeres. Ved god effekt og fortsat behandling skal behandlingseffekt og behandlingsplan revurderes ved fornyet brug af søvndagbog minimum hver 6. måned. Tilsvarende bør der efter pausering eller ved nedtrapping foretages en vurdering af søvnmønsteret ved brug af søvndagbog. Ved seponering skal melatonin udtrappes over tid.

Opstart og behandling med melatonin af børn og unge med søvnforstyrrelser uden kendt årsag kan varetages af speciallæge i almen medicin. Behandlingen bør ske i et samarbejde med en speciallæge i børne- ungdomspsykiatri eller speciallæge i pædiatri med særlig viden inden for søvnforstyrrelser hos børn og unge. Behandling af unge over 18 år bør ske i samarbejde med speciallæger inden for tilsvarende specialer.

Melatoninbehandling til børn og unge, som ikke er diagnosticeret med autisme, ADHD eller Smith-Magenis, er off label. Ved behandling med melatonin skal barnet/den unge/forældrene informeres om, at behandling med melatonin er uden for godkendt indikation, og indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Melatonin medfører en moderat forbedring af den totale sovetid og indsovningstid, dog uden at det har en positiv indvirkning på søvnkvalitet og funktion i dagtiden. Behandlingen medfører samtidig lidt flere uønskede hændelser, uden at disse er af alvorlig karakter.

Samlet set vurderes det, at der er en lille nettogevinst ved behandling med melatonin.

Melatonin øger den totale sovetid og nedsætter sandsynligvis indsovningstiden i nogen grad.

Der er sandsynligvis ingen betydelige forskelle i forekomsten af alvorlige hændelser eller antallet af patienter der stopper behandlingen. Der er sandsynligvis lidt flere uønskede hændelser ved behandling med melatonin sammenlignet med behandling med søvnhygiejniske tiltag alene. Rapporterede uønskede hændelser var blandt andet hovedpine, kvalme/opkast, ømme/røde øjne, træthed/døsighed, ændring i humør/kognition og gastrointestinale problemer.

Langvarig behandling med melatonin påvirker muligvis ikke pubertetsudviklingen.

Der er muligvis en lille eller ingen effekt af melatonin på søvnkvaliteten inden for 2 til 4 uger, funktionsniveauet, døsighed/træthed i dagtimerne og opvågning målt ved den gennemsnitlige vågentid efter start af søvnperioden.

Der var ingen studier, som rapporterede effekten på livskvaliteten. Ligeledes var der ingen data på knoglemineraltæthed efter længere tids behandling, og heller ikke på hvordan søvnkvaliteten eller funktionsevnen påvirkes efter 3 til 6 måneders behandling.

Kvaliteten af evidensen

Lav

For det kritiske outcome *alvorlige hændelser* er tiltroen til evidensen moderat, da der blev nedgraderet for upræcist effekttestimat grundet et bredt konfidensinterval.

For de kritiske outcomes *søvnkvalitet* og *funktionsniveau* er tiltroen til evidensen lav, da der blev nedgraderet for upræcist effekttestimat grundet brede konfidensintervaller og estimat baseret på få deltagere.

Den samlede kvalitet af evidensen er således lav.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Arbejdsgruppen forventer, at både de fleste forældre til børn med søvnforstyrrelser og de fleste unge med søvnforstyrrelser, som ikke har haft tilstrækkelig gavn af søvnhygiejniske tiltag, vil ønske at afprøve melatonin.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Der er en betydelig prisforskel imellem de enkelte præparater, hvorfor valg af præparat kan have økonomisk betydning for den enkelte familie. Det billigste præparat er at foretrække. Der er ikke generelt (automatisk) tilskud til melatonin. Enkelttilskud er en særlig bevilling, som lægen kan ansøge til patienter, der har brug for medicin, som ikke har generelt tilskud.

Sundhedsstyrelsen fraråder, at man anvender melatoninpræparater, som ikke er ordineret af en læge.

Der er i primærsektoren varierende muligheder for rådgivning i søvnhygiejniske tiltag og ikke-farmakologisk behandling. Kommunerne er ikke forpligtet til at tilbyde disse ydelser, men kommunerne har mulighed for, efter en konkret og individuel vurdering, at tilbyde ydelser til det enkelte barn/den unge. Ikke-farmakologisk behandling som fx kognitiv adfærdsterapi og behandling med tyngdeprodukt kan derfor være forbundet med egenbetaling.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Arbejdsgruppen vurderer, at prisen på melatoninpræparaterne kan påvirke lighed i sundhed. De varierende muligheder for rådgivning om søvnhygiejniske tiltag og varierende adgang til ikke-farmakologisk behandling på tværs af landet kan ligeledes påvirke lighed i sundheden.

Accept

Væsentlige problemer

Arbejdsgruppen vurderer, at forældrene og børn/unge anser melatonin som en acceptabel behandling.

Melatoninbehandling til børn og unge, som ikke har autisme, ADHD eller Smith-Magenis er off label. Forældrene eller den unge skal informeres om at behandlingen er uden for godkendt indikation, og indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen [90].

Feasibility

Væsentlige problemer

Implementeringen af anbefalingen kan blive udfordret af tilgængelighed af kvalificeret rådgivning i søvnhygiejniske tiltag og ikke-farmakologisk behandling i primærsektoren.

Populationen for denne anbefaling er ikke omfattet af Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser [70]. Arbejdsgruppen anbefaler, at behandling med melatonin skal være kortvarig og altid skal revurderes efter 14 dage og igen efter tre måneder. Ved sparsom eller ingen effekt skal lægemidlet seponeres. Ved god effekt og fortsat behandling skal behandlingseffekt og behandlingsplan revurderes ved fornyet brug af søvndagbog minimum hver 6. måned. Tilsvarende bør der efter pausering eller ved nedtrapning foretages en vurdering af søvnmønsteret ved brug af søvndagbog. Ved seponering skal melatonin udtrappes over tid.

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der muligvis er en lille nettogevinst ved behandling med melatonin, da det kan forbedre den totale sovetid og reducere indsovningstiden. Samtidig påvirker melatonin sandsynligvis ikke forekomsten af alvorlige hændelser. Der ses dog ingen eller kun en lille effekt på de kritiske outcomes søvnkvalitet og funktionsniveau, ligesom melatonin sandsynligvis øger forekomsten af uønskede hændelser. Melatonin påvirker muligvis ikke pubertetsudviklingen, men der er en generel usikkerhed om langtidseffekter og alvorlige og uønskede hændelser, der er utilstrækkeligt belyst i litteraturen.

Arbejdsgruppen vurderer, at familier, der ikke har haft tilstrækkelig effekt af en velafprøvet søvnhygiejnisk rådgivning, overvejende vil ønske at afprøve behandling med melatonin. Sammenholdt med den lave tiltro til evidensen, giver Sundhedsstyrelsen en svag anbefaling for behandling med melatonin hos børn og unge i alderen 5 til 20 år med længerevarende søvnforstyrrelser uden kendt årsag og med nedsat dagtidfunktion, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Arbejdsgruppen vurderer, at ikke-farmakologisk behandling skal overvejes inden opstart med melatonin.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge med søvnforstyrrelser uden kendt årsag
Intervention: Melatonin + søvnhygiejniske tiltag
Sammenligning: Søvnhygiejniske tiltag

Sammenfatning

Søgning efter litteratur

Litteratursøgningen efter systematiske reviews resulterede i 10 reviews [4][5][6][7][8][9][10][11][12][13], der efter nærmere vurdering ikke besvarede det fokuserede spørgsmål direkte.

Søgninger til belysning af gavnlige effekter

Vi foretog derfor en søgning efter primær litteratur hvilket resulterede i 22 randomiserede studier [16][17][19][20][23][24][25][28][29][33][36][37][38][39][40][41][42][43][44][46][45][47][49], hvoraf 9 omhandlede søvnforstyrrelser uden kendt årsag [25][38][39][40][43][44][45][46][49]. De identificerede systematiske reviews bidrog ikke med yderligere relevant primær litteratur.

Søgninger til belysning af alvorlige og uønskede hændelser

Der er udført en særskilt søgning efter alvorlige og uønskede hændelser. Der blev her taget udgangspunkt i resultaterne fra søgninger fra NKR autisme og NKR ADHD begge fra 2021[73][74]

I forbindelse med udarbejdelsen af anbefalinger for brug af melatonin til børn og unge med ADHD og autisme blev det fundet, at rapportering og oplysninger om alvorlige og uønskede hændelser var yderst sparsomme. Der blev derfor lavet en udvidet søgning med inklusion af alle patientpopulationer, hvor brug af melatonin undersøges inden for den prædefineret aldersgrænse. Dette resulterede i et systematisk review [11], der bidrog med 11 randomiserede studier [14][22][24][26][31][33][34][42][48][50][51]. Vi har i denne NKA opdateret søgningen efter alvorlige og uønskede hændelser fra 2021 og har identificeret et nyt randomiseret studie [32]. Den inkluderer primære litteratur, der blev fundet i søgningen til belysning af gavnlige effekter er desuden blevet gennemgået, hvoraf 11 af de 22 inkluderede studier rapporterede data på alvorlige og uønskede hændelser[16][19][25][27][36][39][40][41][44][47][49]. Der er således inkluderet i alt 23 studier, der belyser alvorlige og uønskede hændelser ved behandling med melatonin.

Vi foretog desuden en selvstændig søgning efter observationelle studier, der kunne belyse langtidseffekterne af melatonin i forhold til knoglemineraltæthed og påvirkning af pubertetsudvikling. Søgningen resulterede i tre studier [18][35][45], der alle var opfølgingsstudier af tidligere publicerede randomiserede studier [27][44][47].

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål består således samlet af:

- Gavnlige effekter på patienter med søvnforstyrrelser uden kendt årsag: 9 RCT
- Alvorlige og uønskede hændelser undersøgt i en bred patientpopulation: 23 RCT
- Langtidseffekter: 3 opfølgingsstudier der alle baseres på tidligere RCT.

Flowcharts kan tilgås [her](#) og kan endvidere tilgås fra [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Gennemgang af evidensen for de gavnlige effekter til søvnforstyrrelser uden kendt årsag (idiopatiske årsager)

Populationen i de ni inkluderede studier bestod af børn og unge diagnosticeret med enten Delayed Sleep Phase disorder (DSPD) [38][49] eller Idiopathic Chronic Sleep Onset disorder [25][39][40][43][44][45][46]. Af disse er studiet af van Geijlswijk 2011 [45] et opfølgingsstudie til et tidligere publiceret studie af samme førsteforfatter [44]. Resultaterne i

studiet af van der Heiden [44][45], består af en kombination af tidligere publicerede data fra to andre inkluderede studier [39][40]. Det var ikke muligt at inkludere data fra hverken van Geijlswijk 2011 [45] eller van der Heiden 2005 [43] i analyserne grundet det anvendte data format.

Idiopathic Chronic Sleep Onset disorder blev i studierne overvejende defineret ud fra følgende diagnosekriterier:

- 1) problemer med at falde i søvn senere end kl. 20:30 hos børn i alderen 6-7 år, og for ældre børn 15 minutter senere per år indtil 12-års alderen.
- 2) indsovningstid på mere end 30 min
- 3) nævnte søvnproblemer tilstede mere end fire nætter om ugen i løbet af en måned

Diagnosen Delayed Sleep Phase disorder blev i studierne baseret på the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) [54], med følgende diagnosekriterier:

- 1) problemer med at falde i søvn om aftenen
- 2) evnen til først at falde i søvn senere end kl. 02:00 mindst tre dage i løbet af én uge
- 3) evnen til at kunne sove indtil tidlig eftermiddag
- 4) problemer med at vågne i tide til skole/studie
- 5) tidlig opvågning associeret med ekstrem træthed i dagtimerne
- 6) god subjektiv søvnkvalitet og varighed, når det er muligt at sove på selvføretrukne tider
- 7) de ovenstående søvnproblemer i mere end 6 måneder.

Deltagernes alder i de inkluderede studier varierede fra 6-25 år. I henhold til det prædefinerede fokuserede spørgsmål (PICO), hvor aldersgruppen er fastsat til 5-20 år, er det uvist hvor mange patienter, der i de inkluderede studier var ældre end 20 år.

Fem ud af de ni inkluderede studier beskriver, at søvnhygiejniske tiltag havde været afprøvet inden start af studiet [39][40][43][44][45]. I studiet af Van Maanen 2017 [46] var der information omkring mulige søvnhygiejniske tiltag ved start af studiet.

Der blev i fem af studierne anvendt hurtigvirkende melatonin [38][39][40][46][49], mens der for de resterende fire studier ikke var eksplicit angivet, hvilken type præparat, der var blevet anvendt [25][43][44][45]. Dosis varierede fra 1 til 10 mg. Tidspunktet for indtagelsen fandt for de idiopatiske kroniske søvnforstyrrelser som udgangspunkt sted 1,5-2 timer før sengetid eller mellem kl. 16:30-19:00. I de to studier vedrørende DSPD fandt indtagelsen sted 12 timer efter, at deltageren var stået op. Behandlingsvarigheden i de inkluderede studier varierede fra 1 til 4 uger.

Effekten af melatonin blev i de inkluderede studier sammenlignet med en placebo gruppe, og i langt størstedelen målt efter endt behandling. Der blev ikke fundet nogen studier som sammenlignede melatonin med ikke-farmakologisk behandling. Kun et studie bidrog med follow-up data for brugen af melatonin, men uden at resultaterne kunne indgå i analyserne grundet manglende information om kontrolgruppen [45]. Studierne af Saxvig [38] og Wilhelmsen-Langeland 2013 [49] bidrog ligeledes med follow-up data efter tre måneder, hvor der blev sammenlignet mellem to grupper, der modtog henholdsvis 'behandling' og 'ingen behandling'. Data fra disse to studier blev ikke inkluderet i de endelige analyser grundet uklarheder om kombinationen af behandlinger i de to grupper.

Resultaterne for kritiske outcomes

Søvnkvalitet generelt

Ét studie rapporterede på søvnkvalitet målt på en subjektiv skala (Pittsburg Sleep Quality Index PSQI). Behandlingsvarigheden var på to uger [38]. Resultaterne viser lille eller ingen effekt på søvnkvaliteten. Tiltroen til resultatet er lav, da der er nedgraderet to gange grundet upræcist effektestimater (bredt konfidensinterval, ét studie med få patienter).

To studier med i alt 74 patienter rapporterede på sleep efficiency (%) målt ved brug af Actigraph, hvilket kan anses for et objektivi mål for søvnkvaliteten [38][46]. Behandlingsvarigheden var 2 til 4 uger. Resultaterne viser lille eller ingen effekt af melatonin på søvneffektiviteten (MD -0.93 (95% CI -2.93, 1.07)). Tiltroen til estimatet er lav, da der er nedgraderet to gange grundet et upræcist effektestimater (få patienter og et bredt konfidensinterval).

Kun det subjektive mål for søvnkvalitet er præsenteret i evidens Tabellen.

Funktionsniveau

To studier rapporterede på funktionsniveau. Behandlingsvarigheden var på 2 til 4 uger [40][49]. Resultaterne viser lille eller ingen effekt på funktionsniveauet. Tiltroen til resultatet er lav, da der er nedgraderet to gange grundet upræcist effektestimater (få patienter og bredt konfidensinterval).

Resultaterne fra vigtige outcomes

Total sovetid

Fem studier opgjorde den totale sovetid. Behandlingsvarigheden var på 2 til 4 uger [25][38][39][40][46]. I disse studier varierede den totale sovetid ved baseline mellem 7 og 9.5 timer. Resultaterne viser at melatonin øger den totale sovetid i

nogen grad. Den gennemsnitlige forskel blev beregnet til 32.08 minutter (95% CI 18.35, 45.81). Sammenlignet med den totale sovetid ved baseline, er det arbejdsgruppens vurdering, at en ændring på omkring 32 minutter, som følge af behandling med melatonin, må anses for at være en mindre klinisk relevant effekt. Tiltroen til estimatet er højt.

Jævnfør kapitlet omkring søvnforstyrrelser hos børn og unge falder søvnbehovet med alderen. Tre af studierne opgjorde den totale sovetid for patienter i alderen 6 til 12 år [39] [40] [46]. For denne patientgruppe viser resultaterne, at melatonin muligvis øger den totale sovetid i nogen grad. Den gennemsnitlige forskel blev beregnet til 35.9 minutter (95% CI 15.2, 56.5). Sammenlignet med den totale sovetid ved baseline er det arbejdsgruppens vurdering, at der her er tale om en mindre klinisk relevant effekt af behandling med melatonin. Tiltroen til estimatet er moderat, da der er nedgraderet én gang grundet upræcist effekttestimat (få patienter). To af studierne opgjorde den totale sovetid for patienter i alderen 14 til 25 år [38] [25]. For denne patientgruppe viser resultaterne, at melatonin muligvis øger den totale sovetid i nogen grad. Den gennemsnitlige forskel blev beregnet til 29.1 minutter (95% CI 10.7, 47.5). Sammenlignet med den totale sovetid ved baseline, er det arbejdsgruppens vurdering, at der her er tale om en mindre klinisk relevant effekt af behandling med melatonin. Tiltroen til estimatet er moderat, da der er nedgraderet én gang grundet upræcist effekttestimat (få patienter).

Kun det samlede estimat for total sovetid er præsenteret i evidens Tabellen.

Grundet manglende data var ikke muligt at udarbejde subgruppeanalyser for effekten på den totale sovetid ud fra den anvendte dosis (3-5 mg vs 5 mg) eller præparatform (hurtigvirkende versus depot).

Indsovningstid

Fire studier opgjorde indsovningstid. Behandlingsvarigheden var på 2 til 4 uger [38][39][40][46]. I disse studier varierede indsovningstiden ved baseline mellem 21 og 60 minutter. Resultaterne viser, at melatonin sandsynligvis reducerer indsovningstiden i nogen grad. Den gennemsnitlige forskel blev beregnet til 15.25 minutter (95% CI -26.49, -4.1). Sammenlignet med den indsovningstid ved baseline, er det arbejdsgruppens vurdering, at en ændring på omkring 15 minutter, som følge af behandling af melatonin, må anses for at være en mindre klinisk relevant effekt. Tiltroen til resultatet er moderat, da der er nedgraderet én gang grundet inkonsistente resultater (høj statistisk heterogenitet ($I^2 = 60\%$)).

Tre af studierne opgjorde indsovningstid for patienter i alderen 6 til 12 år [39] [40] [46]. For denne patientgruppe viser resultaterne, at melatonin muligvis reducerer indsovningstiden i nogen grad. Den gennemsnitlige forskel blev beregnet til 20.5 minutter (95% CI -29.6, -11.4). Sammenlignet med indsovningstiden ved baseline, er det arbejdsgruppens vurdering, at der her er tale om en mindre klinisk relevant effekt af behandling med melatonin. Tiltroen til estimatet er moderat, da der er nedgraderet én gang grundet upræcist effekttestimat (få patienter). Et enkelt studie opgjorde indsovningstiden for patienter i alderen 16 til 25 år [38]. For denne patientgruppe viser resultaterne lille eller ingen effekt på indsovningstiden (-3 minutter (95% CI -16.6, 10.6)). Tiltroen til estimatet er meget lav, da der er nedgraderet tre gange grundet upræcist effekttestimat (få patienter, et bredt konfidensinterval samt at resultatet er baseret på et enkelt studie).

Kun det samlede estimat for indsovningstiden er præsenteret i evidens Tabellen.

Grundet manglende data var det ikke muligt at udarbejde subgruppeanalyser for effekten på indsovningstiden ud fra den anvendte dosis (3-5 mg vs 5 mg) eller det angivet præparatform (hurtigvirkende versus depot).

Døsighed

To studier rapporterede døsighed målt med Karolinska Sleepiness scale (KKS). Behandlingsvarigheden var på 2 uger [25][49]. Resultaterne viser lille eller ingen effekt på døsighed/træthed i dagtimerne. Tiltroen til resultatet er lav, da der er nedgraderet to gange grundet upræcist effekttestimat (ét studie med få patienter). Det er værd at bemærke, at øget træthed/døsighed i nogle af studierne er narrativt angivet som en uønsket hændelse til behandlingen med melatonin (se listen: uønskede hændelser [rapporteret i de inkluderet studier](#)).

Opvågning

Der var ingen studier, der opgjorde det gennemsnitlige antal opvågninger, hverken ved baseline eller efter endt behandling. I stedet var den gennemsnitlige vågentid efter start af søvnperioden (wake after sleep onset, WASO) nævnt ved baseline i to af studierne [38][42], hvor den varierede fra 55 minutter til 91 minutter. To af studierne opgjorde WASO. Behandlingsvarigheden var på 2 uger [38][46]. Resultaterne viser ingen eller lille effekt på den gennemsnitlige vågentid efter start af søvnperioden. Tiltroen til resultatet er lav, da der er nedgraderet én gang grundet et inkonsistent resultat (høj statistisk heterogenitet ($I^2 = 62\%$)) og én gang grundet upræcist effekttestimat (bredt konfidensinterval og få inkluderede patienter).

Frafald

Fire studier rapporterede på frafald af alle årsager. Behandlingsvarigheden var på 1 til 4 uger [39][40][44][49]. Resultaterne viser, at melatonin sandsynligvis har ingen eller lille effekt på frafald (alle årsager). Tiltroen til resultatet er moderat, da der er nedgraderet en gang grundet upræcist effekttestimat (bredt konfidensinterval).

Der blev ikke identificeret studier som rapporterede på livskvalitet, søvnkvalitet ved 3 til 6 måneder eller funktionsniveau hos barnet/den unge ved 3 til 6 måneder.

Gennemgang af evidensen for alvorlige og uønskede hændelser samt langtidseffekterne

Populationen i de 24 inkluderede studier, der indgår i analyserne bygger på en bred population bestående af deltagere med neuroudviklingsforstyrrelser [14][24][47], epilepsi [33], sleep-wake cycle disorder [34], tuberous sclerosis complex [30], fragilt X syndrom/autisme [50], autisme [22][26][27][51], ADHD [32][42][48], atopisk dermatitis [19][41], hjernerystelse med/uden søvnforstyrrelser [15][16], Rett syndrom [36], Idiopathic Chronic Sleep Onset insomnia [25][39][40][44] og Delayed Sleep Phase disorder [49].

Deltagernes alder varierede fra 1 til 24 år. Dosis varierede fra 0.5 til 15mg og behandlingsvarigheden fra 1 uge til 3 måneder.

Alvorlige hændelser

11 studier rapporterede på antallet af personer som oplevede alvorlige hændelser. Behandlingsvarigheden var på 10 dage til 3 måneder [14][16][24][27][32][34][41][47][48][49][51]. Resultaterne viser, at behandling med melatonin sandsynligvis ikke øger antallet af personer med alvorlige hændelser. Tiltroen til resultatet er moderat, da der er nedgraderet én gang grundet et upræcist effekttestimat (bredt konfidensinterval).

Uønskede hændelser

17 studier rapporterede på antallet af patienter, som oplevede uønskede hændelser. Behandlingsvarigheden var på 1 til 13 uger [16][19][22][24][25][27][30][32][33][36][39][40][42][44][49][50]. Resultaterne viser, at melatonin sandsynligvis øger antallet af patienter med uønskede hændelser i nogen grad. Tiltroen til resultatet er moderat, da der er nedgraderet en gang grundet upræcist effekttestimat (bredt konfidensinterval).

Af de 17 inkluderede studier rapporterede 10 af disse forskellige uønskede hændelser, herunder hovedpine, kvalme, ømme/røde øjne, træthed/døsighed, kvalme/opkast, influenza/infektioner, ændring i humør/kognition, muskuloskeletale smerter og gastrointestinale problemer (se listen: [uønskede hændelser rapporteret i de inkluderede studier](#)).

Langtidseffekter

Populationen i de tre inkluderede studier, der undersøgte effekten af langvarig brug af melatonin på pubertetsudviklingen, var patienter med neuroudviklingsforstyrrelser [18], autisme/Smith-Magenis syndrom [35] samt chronic Idiopathic Childhood Sleep Onset insomnia [45]. Alle tre studier er opfølgingsstudier af tidligere randomiserede studier, som indgår i analyserne for enten de gavnlige effekter [44][47] eller i analyserne for de alvorlige og uønskede hændelser[27]. Deltagernes alder ved opstart af melatonin varierede fra 2 til 18 år. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var mellem 2 til 4 år, og der anvendtes doser af melatonin på 2 til 10 mg.

To studier undersøgte pubertetsudvikling målt med Tanner score (enten kliniker - eller forældrebedømt) sammenlignet med pubertetsudviklingen i den generelle befolkning i Holland [35][45]. I det sidste studie er det uvist, hvordan pubertetsudvikling måles, og hvad sammenligningsgrundlaget er [18].

Det var ikke muligt at lave analyser for pubertetsudvikling grundet det format data var opgivet i. Resultaterne er derfor narrativt beskrevet, og det vurderes, at melatonin muligvis kun har lille eller ingen indflydelse på pubertetsudviklingen. Tiltroen er lav, da der er nedgraderet én gang for risiko for bias samt nedgraderet én gang for et upræcist effekttestimat (få patienter).

Der blev ikke fundet studier, som rapporterede på knoglemineraltæthed.

| Outcome Tidsramme | Resultater og målinger | Comparator Søvnhygiejniske tiltag | Intervention Melatonin + søvnhygiejniske tiltag | Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen) | Sammendrag |
|---|---|---|--|---|---|
| Alvorlige hændelser, antal personer (serious adverse events) 2 til 4 uger efter behandlingsstart 9 Kritisk | Relative risiko 1 (CI 95% 0.55 – 1.81) Baseret på data fra 855 patienter i 11 studier. ¹ | 46 per 1.000 Forskell: | 46 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 20.7 færre – 37.26 flere) | Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ² | Behandling med melatonin øger sandsynligvis ikke forekomsten af alvorlige hændelser |

| Outcome Tidsramme | Resultater og målinger | Comparator Søvnhygiejniske tiltag | Intervention Melatonin + søvnhygiejniske tiltag | Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen) | Sammendrag |
|---|---|---|---|---|--|
| <p>Uønskede hændelser, antal personer (adverse events) 2 til 4 uger efter behandlingsstart</p> <p>6 Vigtig</p> | <p>Relative risiko 1.56 (CI 95% 1.01 – 2.43) Baseret på data fra 1,017 patienter i 17 studier. ³</p> | <p>172 per 1.000</p> <p>Forskel:</p> | <p>268 per 1.000</p> <p>96 flere per 1.000 (CI 95% 2 flere – 246 flere)</p> | <p>Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁴</p> | <p>Behandling med melatonin øger sandsynligvis forekomst af uønskede hændelser i nogen grad.</p> |
| <p>Frafald, alle årsager 2 til 4 uger efter behandlingsstart</p> <p>6 Vigtig</p> | <p>Relative risiko 2.89 (CI 95% 0.71 – 11.65) Baseret på data fra 235 patienter i 4 studier. ⁵</p> | <p>17 per 1.000</p> <p>Forskel:</p> | <p>49 per 1.000</p> <p>32 flere per 1.000 (CI 95% 5 færre – 181 flere)</p> | <p>Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimater ⁶</p> | <p>Melatonin har sandsynligvis ingen eller lille effekt på frafald</p> |
| <p>Søvnkvalitet generelt 2 til 4 uger efter behandlingsstart</p> <p>9 Kritisk</p> | <p>Målt med: Pittsburg sleep quality index Skala: 0 – 3 Lavere bedre Baseret på data fra 20 patienter i 1 studier. ⁷ Opfølgningstid: Efter endt behandling.</p> | <p>Forskel:</p> | <p>MD 0.3 lavere (CI 95% 2.74 lavere – 2.14 højere)</p> | <p>Lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater ⁸</p> | <p>Melatonin har muligvis ingen eller lille effekt på søvnkvalitet</p> |
| <p>Funktionsniveau hos barnet/den unge (forældrebedømt) 2 til 4 uger efter behandlingsstart</p> <p>9 Kritisk</p> | <p>Målt med: Functional status II (total score); Conner continous performance test (Omissions) Lavere bedre Baseret på data fra 71 patienter i 2 studier. ⁹ Opfølgningstid: Efter endt behandling.</p> | <p>Forskel:</p> | <p>SMD 0.28 lavere (CI 95% 0.75 lavere – 0.18 højere)</p> | <p>Lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater ¹⁰</p> | <p>Melatonin har muligvis ingen eller lille effekt på funktionsniveauet</p> |
| <p>Total sovetid 2 til 4 uger efter behandlingsstart</p> <p>6 Vigtig</p> | <p>Målt med: Totale sovetid i minutter/nat. Målt med enten actigraph eller søvndagbog Højere bedre Baseret på data fra 204 patienter i 5 studier. ¹¹ Opfølgningstid: Efter endt behandling.</p> | <p>Forskel:</p> | <p>MD 32.08 højere (CI 95% 18.35 højere – 45.81 højere)</p> | <p>Høj</p> | <p>Melatonin øger den totale sovetid i nogen grad</p> |
| <p>Indsovningsstid 2 til 4 uger efter behandlingsstart</p> <p>6 Vigtig</p> | <p>Målt med: Indsovningsstid i minutter. Målt med enten actigraph eller søvndagbog Lavere bedre Baseret på data fra 162 patienter i 4 studier. ¹² Opfølgningstid: Efter endt behandling.</p> | <p>Forskel:</p> | <p>MD 15.25 lavere (CI 95% 26.49 lavere – 4.01 lavere)</p> | <p>Moderat På grund af alvorlig inkonsistente resultater ¹³</p> | <p>Melatonin reducerer sandsynligvis indsovningsstiden i nogen grad</p> |

| Outcome Tidsramme | Resultater og målinger | Comparator Søvnhygiejniske tiltag | Intervention Melatonin + søvnhygiejniske tiltag | Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen) | Sammendrag |
|--|--|---|---|---|---|
| Døsighed/ træthed i dagtimer 2 til 4 uger efter behandlingsstart 6 Vigtig | Målt med: Karolinska sleepiness scale (KSS) Skala: 1 – 9 Lavere bedre Baseret på data fra 62 patienter i 2 studier. ¹⁴ Opfølgningstid: Efter endt behandling. | Forskel: | MD 0.57 lavere (CI 95% 0.66 lavere – 0.48 lavere) | Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁵ | Melatonin har muligvis ingen eller lille effekt på døsighed/træthed i dagtimerne |
| Opvågning 2 til 4 uger efter behandlingsstart 6 Vigtig | Målt med: Vågentid i minutter efter start af søvnperiode (WASO). Målt med actigraph. Lavere bedre Baseret på data fra 74 patienter i 2 studier. ¹⁶ Opfølgningstid: Efter endt behandling. | Forskel: | MD 10.86 højere (CI 95% 5.26 lavere – 26.97 højere) | Lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁷ | Melatonin har muligvis ingen eller lille effekt på den gennemsnitlige vågentid efter start af søvnperiode |
| Livskvalitet hos barnet 2 til 4 uger efter behandlingsstart | Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier. ¹⁸ | | | | Vi fandt ingen studier der belyste livskvalitet hos barnet |
| Søvnkvalitet generelt 3 til 6 måneder efter behandlingsstart 6 Vigtig | Baseret på data fra patienter i 0 studier. | | | | Vi fandt ingen studier der belyste søvnkvalitet ved 3-6 måneder |
| Funktionsniveau hos barnet/den unge 3 til 6 måneder efter behandlingsstart 6 Vigtig | Baseret på data fra patienter i 0 studier. | | | | Vi fandt ingen studier der belyste funktionsniveau ved 3-6 måneder |
| Knoglemineraltæ thed Længste follow-up 6 Vigtig | Baseret på data fra patienter i 0 studier. | | | | Vi fandt ingen studier der belyste knoglemineraltæthed |
| Påvirkning af pubertetsudvikli | Baseret på data fra 129 patienter i 3 studier. | Puberty onset, as assessed by Tanner scores, seems to be undisturbed after | | Lav På grund af | Melatonin har muligvis lille eller ingen indflydelse |

| Outcome Tidsramme | Resultater og målinger | Comparator Søvnhygiejniske tiltag | Intervention Melatonin + søvnhygiejniske tiltag | Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen) | Sammendrag |
|---|------------------------|--|--|---|---|
| ng Længste follow-up 6 Vigtig | | 3.1 years of exogenous melatonin usage (van Geijlswijk et al 2011). The study shows no delay in sexual maturation, as assessed by Tanner scores, after 2 years of continuous use of prolonged release melatonin (Malow et al 2021). The median age of the onset of puberty was 11.5 (range 2–15) yr. (Carr et al 2007) | | alvorlig risiko for bias., På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁹ | på pubertetsudviklingen efter 2-4 års behandlingsvarighed |

- Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [24], [27], [51], [48], [49], [41], [47], [32], [34], [14], [16]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Bredt konfidensinterval.
- Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [49], [50], [42], [44], [39], [40], [33], [36], [30], [32], [25], [27], [16], [19], [22], [24]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Bredt konfidensinterval.
- Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Smits 2003, Smits 2001, Wilhelmsen Langeland 2013, vanGeijlswijk 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Bredt konfidensinterval.
- Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: vanMaanen 2017, Saxvig 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Få patienter; data beror på 1 studie. Bredt konfidensinterval.
- Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Smits 2003. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Få patienter. Bredt konfidensinterval.
- Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Smits 2003, Eckerberg 2012, Smits 2001, Saxvig 2014, vanMaanen 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Saxvig 2014, Smits 2001, Smits 2003, vanMaanen 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: alvorligt.** I²= 60%.
- Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Wilhelmsen Langeland 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Få patienter. Data beror på 1 studie.
- Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Saxvig 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Inkonsistente resultater: alvorligt.** I²= 62%. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Få patienter. Bredt konfidensinterval.
- Systematisk oversigtsartikel [3]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Skjult randomisering; ufuldstændig data/frafald; rapportering af outcome. Kontrolgruppen er for 2 af studierne baseret på andet tidligere publiceret materiale. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Få patienter.

| Praktisk konsekvens | Søvnhygiejniske tiltag | Melatonin + søvnhygiejniske tiltag | Begge |
|---------------------|------------------------|------------------------------------|-------|
|---------------------|------------------------|------------------------------------|-------|

Medicineringsrutine

Tabletterne bør synkes hele. For depottabletter må disse ikke deles, knuses eller tygges, da de derved vil miste depotegenskaberne.

Hvis en tablet glemmes, kan den tages, før patienten går i seng

samme aften, men efter dette tidspunkt bør der ikke gives endnu en tablet før næste planlagte dosis.

Særlige populationer

Bivirkninger, interaktioner og modgift

Forsigtighed bør udvises ved administration af melatonin til patienter med nedsat nyrefunktion.

Melatonin frarådes anvendt hos patienter med nedsat leverfunktion og hos patienter med autoimmune sygdomme

Ryging

Fysisk velbefindende

Hvis en patient holder op med at ryge eller begynder at ryge under behandling med melatonin, kan dosisjustering være nødvendig.

Mad og drikke

Tabletter kan kommes i madvarer som yoghurt, appelsinjuice eller is for at gøre det lettere at synke dem og opnå bedre compliance. Hvis tabletterne er blandet i mad eller drikke, skal de indtages straks; blandingen må ikke opbevares.

Alkohol bør ikke indtages sammen med melatonin, da det reducerer virkningen af melatonin på søvn.

Melatonin påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Rejse og transport

Melatonin kan forårsage dødsghed og skal derfor anvendes med forsigtighed, især hvor dødsghedens grad kan være forbundet med en sikkerhedsrisiko.

Procedurer og implantater

Før opstart af behandling med melatonin skal søvnhygjejniske tiltag være afprøvet i en periode på minimum fire uger. Derudover bør anden ikke-farmakologisk behandling som fx tyngdeprodukter være overvejet inden melatonin afprøves.

Referencer

3. Metaanalyse NKA melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom.
4. Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK : Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. Archives of Disease in Childhood 2018;103(12):1155-1162 [Journal](#)
5. Beresford B., McDaid C., Parker A., Scantlebury A., Spiers G., Fairhurst C., et al. : Pharmacological and non-pharmacological interventions for non-respiratory sleep disturbance in children with neurodisabilities: a systematic review. Health technology assessment (Winchester, England) 2018;22(60):1-296 [Journal](#)
6. Besag FMC, Vasey MJ, Lao KSJ, Wong ICK : Adverse Events Associated with Melatonin for the Treatment of Primary or Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review. CNS drugs 2019;33(12):1167-1186 [Journal](#)
7. Bruni O., Angriman M., Calisti F., Comandini A., Esposito G., Cortese S., et al. : Practitioner Review: Treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines 2018;59(5):489-508 [Journal](#)
8. Bueno APR, Savi FM, Alves IA, Bandeira VAC : Regulatory aspects and evidences of melatonin use for sleep disorders and insomnia: an integrative review. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2021;79(8):732-742 [Journal](#)
9. Hollway JA, Aman MG : Pharmacological treatment of sleep disturbance in developmental disabilities: a review of the literature. Research in developmental disabilities 2011;32(3):939-962 [Journal](#)
10. McDonagh MS, Holmes R., Hsu F. : Pharmacologic Treatments for Sleep Disorders in Children: A Systematic Review. Journal of child neurology 2019;34(5):237-247 [Journal](#)
11. Parker A., Beresford B., Dawson V., Elphick H., Fairhurst C., Hewitt C., et al. : Oral melatonin for non-respiratory sleep disturbance in children with neurodisabilities: systematic review and meta-analyses. Developmental medicine and child neurology 2019;61(8):880-890 [Journal](#)
12. Skrzelowski M., Brookhaus A., Shea LA, Berlau DJ : Melatonin Use in Pediatrics: Evaluating the Discrepancy in Evidence Based on Country and Regulations Regarding Production. The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG 2021;26(1):4-20 [Journal](#)
13. Wei S., Smits MG, Tang X., Kuang L., Meng H., Ni S., et al. : Efficacy and safety of melatonin for sleep onset insomnia in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. Sleep medicine 2020;68 1-8 [Journal](#)
14. Appleton RE, Jones AP, Gamble C., Williamson PR, Wiggs L., Montgomery P., et al. : The use of MELatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). Health technology assessment (Winchester, England) 2012;16(40):i-239 [Journal](#)
15. Barlow KM, Brooks BL, Esser MJ, Kirton A., Mikrogianakis A., Zemek RL, et al. : Efficacy of Melatonin in Children With Postconcussive Symptoms: A Randomized Clinical Trial. Pediatrics 2020;145(4):e20192812. doi: 10.1542/peds.2019-2812. Epub 2020 Mar 26 [Journal](#)
16. Barlow KM, Kirk V., Brooks B., Esser MJ, Yeates KO, Zemek R., et al. : Efficacy of Melatonin for Sleep Disturbance in Children with Persistent Post-Concussion Symptoms: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. Journal of neurotrauma 2021;38(8):950-959 [Journal](#)
17. Braam W., Didden R., Smits MG, Curfs LM : Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. Journal of child neurology 2008;23(6):649-654 [Journal](#)
18. Carr R., Wasdell MB, Hamilton D., Weiss MD, Freeman RD, Tai J., et al. : Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. Journal of pineal research 2007;43(4):351-359 [Journal](#)

19. Chang YS, Lin MH, Lee JH, Lee PL, Dai YS, Chu KH, et al. : Melatonin Supplementation for Children With Atopic Dermatitis and Sleep Disturbance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics* 2016;170(1):35-42 [Journal](#)
20. Coppola G., Iervolino G., Mastro Simone M., La Torre G., Ruiu F., Pascotto A. : Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain & development* 2004;26(6):373-376 [Journal](#)
22. Cortesi F., Giannotti F., Sebastiani T., Panunzi S., Valente D. : Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of sleep research* 2012;21(6):700-709 [Journal](#)
23. de Castro-Silva C., de Bruin VM, Cunha GM, Nunes DM, Medeiros CA, de Bruin PF : Melatonin improves sleep and reduces nitrite in the exhaled breath condensate in cystic fibrosis--a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Journal of pineal research* 2010;48(1):65-71 [Journal](#)
24. Dodge NN, Wilson GA : Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. *Journal of child neurology* 2001;16(8):581-584 [Journal](#)
25. Eckerberg B., Lowden A., Nagai R., Akerstedt T. : Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiology international* 2012;29(9):1239-1248 [Journal](#)
26. Garstang J., Wallis M. : Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child: care, health and development* 2006;32(5):585-589 [Journal](#)
27. Gringras P., Nir T., Breddy J., Frydman-Marom A., Findling RL : Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2017;56(11):948-957.e4 [Journal](#)
28. Gupta M., Aneja S., Kohli K. : Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy & behavior : E&B* 2004;5(3):316-321 [Journal](#)
29. Gupta M., Aneja S., Kohli K. : Add-on melatonin improves sleep behavior in children with epilepsy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of child neurology* 2005;20(2):112-115 [Journal](#)
30. Hancock E., O'Callaghan F., English J., Osborne JP : Melatonin excretion in normal children and in tuberous sclerosis complex with sleep disorder responsive to melatonin. *Journal of child neurology* 2005;20(1):21-25 [Journal](#)
32. Hayashi M., Mishima K., Fukumizu M., Takahashi H., Ishikawa Y., Hamada I., et al. : Melatonin Treatment and Adequate Sleep Hygiene Interventions in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2021; [Journal](#)
33. Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N., Beebe DW, Holland K., Byars AW, et al. : Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep medicine* 2015;16(5):637-644 [Journal](#)
34. Jan MM : Melatonin for the treatment of handicapped children with severe sleep disorders. *Pediatric neurology* 2000;23(3):229-232 [Journal](#)
35. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A., Breddy J., Nir T., et al. : Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2021;60(2):252-261.e3 [Journal](#)
36. McArthur AJ, Budden SS : Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Developmental medicine and child neurology* 1998;40(3):186-192 [Journal](#)
37. Myers KA, Davey MJ, Ching M., Ellis C., Grinton BE, Roten A., et al. : Randomized Controlled Trial of Melatonin for Sleep Disturbance in Dravet Syndrome: The DREAMS Study. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2018;14(10):1697-1704 [Journal](#)
38. Saxvig IW, Wilhelmsen-Langeland A., Pallesen S., Veda O., Nordhus IH, Bjorvatn B. : A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleep. *Chronobiology international* 2014;31(1):72-86 [Journal](#)
39. Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J., Coenen AM, Kerkhof GA : Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of child neurology* 2001;16(2):86-92 [Journal](#)
40. Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K., Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA : Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2003;42(11):1286-1293 [Journal](#)

41. Taghavi Ardakani A., Farrehi M., Sharif MR, Ostadmohammadi V., Mirhosseini N., Kheirkhah D., et al. : The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pediatric allergy and immunology* : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology 2018;29(8):834-840 [Journal](#)
42. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB : Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(2):233-241 [Journal](#)
43. van der Heijden KB, Smits MG, van Someren EJ, Boudewijn Gunning W. : Prediction of melatonin efficacy by pretreatment dim light melatonin onset in children with idiopathic chronic sleep onset insomnia. *Journal of sleep research* 2005;14(2):187-194 [Journal](#)
44. van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG : Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology* 2010;212(3):379-391 [Journal](#)
45. van Geijlswijk IM, 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. *Psychopharmacology* 2011;216(1):111-120 [Journal](#)
46. van Maanen A., Meijer AM, Smits MG, van der Heijden KB, Oort FJ : Effects of Melatonin and Bright Light Treatment in Childhood Chronic Sleep Onset Insomnia With Late Melatonin Onset: A Randomized Controlled Study. *Sleep* 2017;40(2):10.1093/sleep/zsw038 [Journal](#)
47. Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, Freeman RD, Rietveld WJ, Tai J., 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. *Journal of pineal research* 2008;44(1):57-64 [Journal](#)
48. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD : Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(5):512-519 [Journal](#)
49. Wilhelmsen-Langeland A., Saxvig IW, Pallesen S., Nordhus IH, Vedaa Ø., Lundervold AJ, 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. *Journal of Biological Rhythms* 2013;28(5):306-321 [Journal](#)
50. Wirojatan J., Jacquemont S., Diaz R., Bacalman S., Anders TF, Hagerman RJ, et al. : The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *Journal of clinical sleep medicine* : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine 2009;5(2):145-150
51. Wright B., Sims D., Smart S., Alwazeer A., Alderson-Day B., Allgar V., 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. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2011;41(2):175-184 [Journal](#)

6. Melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom

Svag anbefaling

Overvej melatonin til børn og unge med længerevarende søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom og med nedsat dagtidfunktion, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt

Anbefalingen omfatter børn og unge i alderen 2 til 20 år. Børn og unge med autisme og ADHD er ikke omfattet af anbefalingen, da Sundhedsstyrelsen har separate anbefalinger for brug af melatonin til de patientgrupper.

Inden behandling med melatonin skal søvnhygiejniske tiltag være afprøvet i minimum fire uger og søvnmønsteret skal være registreret ved brug af søvndagbog i 14 dage. Søvnhygiejniske tiltag, der kan afprøves før start af melatoninbehandling er beskrevet i kapitel 3. Derudover bør anden ikke-farmakologisk behandling som fx tyngdeprodukt være overvejet inden melatonin afprøves.

Ved psykiatrisk og somatisk komorbiditet eller ved sociale problemer/belastninger, skal udredning og eventuel behandling for grundlæggende sygdom skal være iværksat (se evt. kapitel 3). Ved mistanke om primær søvnsygdom foreslås en henvisning til søvnmedicinsk center med henblik på videre udredning.

Man kan overveje at starte med et melatoninpræparat (hurtigvirkende eller på depotform) i dosis på 1-3 mg per dag (ca 0,05 mg pr kg legemsvægt). Dosis kan øges med 1 mg om ugen. Maksimal dosis er 5 mg per dag. Behandling med melatonin skal være kortvarig og skal altid revurderes efter 14 dage og igen efter tre måneder. Ved sparsom eller ingen effekt skal lægemidlet seponeres. Ved god effekt og fortsat behandling skal behandlingseffekt og behandlingsplan revurderes ved fornyet brug af søvndagbog minimum hver 6. måned. Tilsvarende bør der efter pausering eller ved nedtrapping foretages en vurdering af søvnmønsteret ved brug af søvndagbog. Ved seponering skal melatonin udtrappes over tid.

Opstart og behandling med melatonin af børn og unge med søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom skal foregå ved speciallæge børne- og ungdomspsykiatri eller ved speciallæge i pædiatri med særlig viden inden for neurologiske sygdomme, udviklingsforstyrrelser og/eller medfødte syndromsygdomme. Vedligeholdelsesbehandling kan varetages af speciallæge i almen medicin, forudsat at det sker efter konkret, gensidig aftale og i et samarbejde med en speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri og/eller speciallæge i pædiatri med særlig viden inden for neuropsykiatriske sygdomme, udviklingsforstyrrelser og/eller medfødte syndromsygdomme. Unge over 18 år bør konfereres med speciallæger inden for tilsvarende relevante voksenafdelinger. Melatoninbehandling af børn og unge med svære kroniske pædiatriske eller psykiatriske tilstande bør varetages af de klinikker, hvor patienten har sit forløb.

Melatoninbehandling til børn og unge, som ikke er diagnosticeret med Smith-Magenis syndrom, autisme og ADHD, er off label. Ved behandling med melatonin skal barnet/den unge/forældrene informeres om, at behandling med melatonin er uden for godkendt indikation, og indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen. Patienter med Smith-Magenis syndrom bør behandles med det melatoninpræparat, der er godkendt hertil.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Melatonin medfører en moderat forbedring af den totale sovetid og indsovningstid, dog uden at det har en positiv indvirkning på søvnkvalitet og funktion i dagtiden. Behandlingen medfører samtidig lidt flere uønskede hændelser, uden at disse er af alvorlig karakter.

Samlet set vurderes det, at der er en lille nettogevinst ved behandling med melatonin.

Melatonin øger sandsynligvis den totale sovetid i nogen grad og nedsætter sandsynligvis indsovningstiden i nogen grad.

Subgruppeanalyser for indsovningstid viser, at effekten muligvis er størst hos børn under 12 år. I forhold til den totale sovetid samt indsovningstid, viser subgruppeanalyserne, at doser over 5 mg muligvis ikke øger effekten yderligere sammenlignet med doser på 3-5 mg. For den totale sovetid samt indsovningstid er effekten for hurtigvirkende melatonin muligvis sammenlignelig med effekten af melatonin på depotform. Det skal understreges, at disse resultater bygger på få studier, hvorfor de skal fortolkes med forsigtighed.

Der er sandsynligvis ingen betydelige forskelle i forekomsten af alvorlige hændelser eller frafald. Der er sandsynligvis lidt flere uønskede hændelser, der blandt andet inkluderer hovedpine, kvalme/opkast, ømme/røde øjne, træthed/døsighed, ændring i humør/kognition og gastrointestinale problemer.

Langvarig behandling med melatonin påvirker muligvis ikke pubertetsudviklingen.

Der ses muligvis kun en lille eller ingen effekt af melatonin på søvnkvaliteten inden for 2-4 uger, funktionsniveauet, døsigthed/træthed i dagstimerne og opvågning (målt både ved gennemsnitligt antal opvågninger og som vågentid i minutter efter start af søvnperiode).

Der var ingen studier, som rapporterede på knoglemineraltæthed efter længere tids behandling, eller på hverken søvnkvaliteten eller funktionsevnen målt efter 3 til 6 måneders behandling.

Kvaliteten af evidensen

Lav

For det kritiske outcome *alvorlige hændelser* er tiltroen til evidensen moderat, da der blev nedgraderet for upræcist effekttestimat grundet et bredt konfidensinterval.

For de kritiske outcomes *søvnkvalitet* og *funktionsniveau* er tiltroen til evidensen lav, da der blev nedgraderet for upræcist effekttestimat grundet brede konfidensintervaller og at estimerne var baseret på få deltagere.

Den samlede kvalitet af evidensen er således lav.

Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Arbejdsgruppen forventer, at både de fleste forældre til børn med søvnforstyrrelser og de fleste unge med søvnforstyrrelser, som ikke har haft tilstrækkelig gavn af søvnhygiejniske tiltag, vil ønske at afprøve melatonin.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Der er en betydelig prisforskel imellem de enkelte præparater, hvorfor valg af præparat kan have økonomisk betydning for den enkelte familie. Det billigste præparat er at foretrække. Der er ikke generelt (automatisk) tilskud til melatonin. Enkelttilskud er en særlig bevilling, som lægen kan ansøge til patienter, der har brug for medicin, som ikke har generelt tilskud.

Patienter med Smith-Magenis syndrom bør behandles med det melatoninpræparat der er godkendt hertil.

Sundhedsstyrelsen fraråder, at man anvender melatoninpræparater, som ikke er ordineret af en læge.

Der er varierende muligheder for rådgivning i søvnhygiejniske tiltag og ikke-farmakologisk behandling som fx kognitiv adfærdsterapi og behandling med tyngdeprodukt. Behandlingerne kan derfor være forbundet med egenbetaling.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Arbejdsgruppen vurderer, at prisen på melatoninpræparaterne kan påvirke lighed i sundheden. De varierende muligheder for rådgivning om søvnhygiejniske tiltag og varierende adgang til ikke-farmakologisk behandling på tværs af landet kan ligeledes påvirke lighed i sundheden.

Accept

Væsentlige problemer

Arbejdsgruppen vurderer, at forældrene og børn/unge anser melatonin som en acceptabel behandling.

Melatoninbehandling til børn og unge, som ikke har autisme, ADHD eller Smith-Magenis, er off label. Forældrene eller den unge skal informeres om at behandlingen er uden for godkendt indikation, og indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen [90].

Feasibility

Væsentlige problemer

Opstart og behandling med melatonin skal ske i henhold til Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser. Vejledningen omfatter også søvnforstyrrelser sekundært til neuropædiatriske og

neuropsykiatriske lidelser. [70]. Det indebærer, at behandling skal opstartes i børne- og ungdomspsykiatrisk regi eller hos speciallæger i pædiatri med særlig viden inden for neuropsykiatriske sygdomme, udviklingsforstyrrelser og/eller medfødte syndromsygdomme.

Vedligeholdelsesbehandling kan varetages af speciallæge i almen medicin, hvis det sker i et samarbejde med speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri eller med speciallæge i pædiatri med særlig viden inden for neuropsykiatriske sygdomme, udviklingsforstyrrelser og/eller medfødte syndromsygdomme.

Ventetid på behandling ved speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri og speciallæge i pædiatri kan være en barriere for implementering af anbefalingen.

Melatoninbehandlingen af børn og unge med svære kroniske pædiatriske eller psykiatriske tilstande bør varetages af de klinikker, hvor patienten har sit forløb.

Implementeringen af anbefalingen kan blive udfordret af tilgængelighed af kvalificeret rådgivning i søvnhygiejniske tiltag og anden ikke-farmakologisk behandling.

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der muligvis er en lille nettogevinst ved behandling med melatonin, da det kan forbedre den totale sovetid og reducere indsovningstiden samtidig med, at melatonin sandsynligvis ikke påvirker forekomsten af alvorlige hændelser. Der ses dog ingen eller kun en lille effekt på de kritiske outcomes søvnkvalitet og funktionsniveau, ligesom at brugen af melatonin sandsynligvis øger forekomsten af uønskede hændelser. Effekten på livskvaliteten er usikker. Melatonin påvirker muligvis ikke pubertetsudviklingen, men der er en generel usikkerhed om langtidseffekter og alvorlige og uønskede hændelser ved melatoninbehandling der er utilstrækkeligt belyst i litteraturen.

Arbejdsgruppen vurderer, at familier der ikke har haft tilstrækkelig effekt af en velafprøvet søvnhygiejnisk rådgivning og indsats hos barnet eller den unge, overvejende vil ønske at afprøve behandling med melatonin. Sammenholdt med den lave tiltro til evidensen, giver Sundhedsstyrelsen en svag anbefaling for behandling med melatonin hos børn og unge i alderen 2 til 20 år med længerevarende søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom og med nedsat dagtidfunktion, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Arbejdsgruppen vurderer, at ikke-farmakologisk behandling skal overvejes inden opstart med melatonin.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge med søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom
Intervention: Melatonin + søvnhygiejniske tiltag
Sammenligning: Søvnhygiejniske tiltag

Sammenfatning

Søgning efter litteratur

Litteratursøgningen efter systematiske reviews resulterede i 10 reviews [4][5][6][7][8][9][10][11][12][13], der efter nærmere vurdering ikke besvarede det fokuserede spørgsmål direkte.

Søgninger til belysning af gavnlige effekter

Vi foretog derfor en søgning efter primær litteratur hvilket resulterede i 22 randomiserede studier [16][17][19][20][23][24][25][28][29][33][36][37][38][39][40][41][42][43][44][46][45][47][49], hvoraf 13 studier omhandlede søvnforstyrrelser sekundært til anden sygdom [16][17][19][20][23][24][28][29][33][36][37][41][47]. De identificerede systematiske reviews bidrog ikke med yderligere relevant primær litteratur.

Søgninger til belysning af alvorlige og uønskede hændelser

Der er udført en særskilt søgning efter alvorlige og uønskede hændelser, der blev her taget udgangspunkt i resultaterne fra søgninger fra NKR autisme og NKR ADHD begge fra 2021 [73][74].

I forbindelse med udarbejdelsen af anbefalinger for brug af melatonin til børn og unge med ADHD og autisme blev det fundet, at rapportering og oplysninger om alvorlige og uønskede hændelser var yderst sparsomme. Der blev derfor lavet en udvidet søgning med inklusion af alle patientpopulationer, hvor brug af melatonin undersøges inden for den prædefineret

aldersgrænse. Dette resulterede i et systematisk review [11], der bidrog med 11 randomiserede studier [14][22][24][26][31][33][34][42][48][50][51]. Vi har i denne NKA opdateret søgningen efter alvorlige og uønskede hændelser fra 2021 og har identificeret et nyt randomiseret studie [32]. Den inkluderede primære litteratur, der blev fundet i søgningen til belysning af gavnlige effekter er desuden blevet gennemgået, hvoraf 11 af de 22 inkluderede studier rapporterede data på alvorlige og uønskede hændelser [16][19][25][27][36][39][40][41][44][47][49]. Der er således inkluderet i alt 23 studier, der belyser bivirkninger ved behandling med melatonin.

Vi foretog desuden en selvstændig søgning efter observationelle studier, der kunne belyse langtidseffekterne af melatonin i forhold til knoglemineraltæthed og påvirkning af pubertetsudvikling. Søgningen resulterede i tre studier [18][35][45], der alle var opfølgingsstudier af tidligere publicerede randomiserede studier [27][44][47].

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål består således samlet af:

- Gavnlige effekter på patienter med søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom: 13 RCT
- Alvorlige og uønskede hændelser undersøgt i en bred patientpopulation: 23 RCT
- Langtidseffekter: 3 opfølgingsstudier der alle baseres på tidligere RCT.

Flowcharts kan tilgås [her](#) og kan endvidere tilgås fra [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Gennemgang af evidensen for de gavnlige effekter til søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom

Populationen i de 13 inkluderede studier bestod af deltagere med søvnforstyrrelser grundet anden sygdom, rapporteret som atopisk dermatitis [19][41], epilepsi [28][29], mental retardering med/uden epilepsi [20], neuroudviklingsforstyrrelser med overvejende andre diagnoser end ADHD og autisme [24][47], posttraumatisk hjernesyndrome, eksempelvis hjernerystelse [16], Angelman syndrom [17], Dravets syndrom [37], Rett syndrom [36], og cystisk fibrose [23]. Af disse er studiet af Gupta 2005 [29] en sekundær artikel til den primære artikel af samme førsteforfatter fra 2004 [28].

Deltagernes alder i de inkluderede studier varierede fra 1-26 år, og ét af studierne inkluderede en enkelt deltager på 38 år [37]. I henhold til vores prædefinerede fokuserede PICO-spørgsmål, hvor aldersgruppen er defineret som 5-20 år, er antallet af patienter der afviger fra dette opgivet i tre studier [17][36][37]. Udover en enkelt deltager på 38 år, angiver tre studier, at de hver inkluderede én patient på 4 år. Det er uvist, hvor mange patienter der i de resterende 10 studier aldersmæssigt afviger fra vores prædefinerede aldersgrænse.

Fire ud af de 13 inkluderede studier beskriver, at søvnhygiejniske tiltag havde været afprøvet inden start af studiet [16][20][24][47].

Der blev i seks af studierne anvendt hurtigvirkende melatonin [17][20][28][29][36][37], mens tre studier anvendte depotmedicin [16][33][47]. I de resterende fire studier var det ikke angivet, hvilket type præparat, der var blevet anvendt [19][23][24][41].

Dosis varierede fra 3 mg til 15 mg. Tidspunkt for indtagelsen fandt sted mellem 20 minutter og to timer før sengetid eller mellem kl. 18:00-20:00. Behandlingsvarigheden varierede fra 10 dage til 6 uger.

Effekten af melatonin blev i de inkluderede studier sammenlignet med en placebo-gruppe. I studierne af Gupta fra 2004 og 2005 [28][29] var der tale om add-on, hvor både melatonin og placebo-gruppen samtidig modtog Valproat. Alle studier målte effekten efter endt behandling.

Resultaterne fra de kritiske outcomes

Søvnkvalitet

Fem studier rapporterede på søvnkvalitet målt på en subjektiv skala. Behandlingsvarigheden var på 2 til 6 uger [19][23][33][37][41]. Resultaterne viste lille eller ingen effekt på søvnkvaliteten. Tiltroen til resultatet er lavt, da der blev nedgraderet to gange grundet et upræcist effektestimater (få patienter og bredt konfidensinterval).

Tre studier med i alt 157 patienter rapporterede på sleep efficiency (%) målt ved brug af Actigraph, hvilket anses for et objektivt mål på søvnkvaliteten [19][23][47]. Behandlingsvarigheden var mellem 10 dage og 4 uger. Resultaterne viser tilsvarende lille eller ingen effekt af melatonin på søvneffektiviteten (MD -0.38 (95% CI -2.93 - 3.70)). Tiltroen til estimatet er moderat, da der blev nedgraderet én gang grundet et upræcist effektestimater (bredt konfidensinterval).

Funktionsevne

To studier rapporterede på funktionsniveau. Behandlingsvarigheden var på 10 dage til 4 uger [28][47]. Resultaterne viser lille eller ingen effekt på funktionsniveauet. Tiltroen til resultatet er lav, da der blev nedgraderet to gange grundet et upræcist effektestimater (få patienter og bredt konfidensinterval).

Resultaterne fra de vigtige outcomes

Total sovetid

Ti studier rapporterede den totale sovetid. Behandlingsvarigheden var på 10 dage til 6 uger [17][19][20][23][24][29][33][37][41][47]. Af disse angav ni af studierne den totale sovetid ved baseline, hvilket varierede fra 4 til 9.5 timer. Resultaterne viser, at melatonin sandsynligvis øger den totale sovetid i nogen grad. Den gennemsnitlige forskel blev beregnet til 18.97 minutter (95% CI: 0.37, 37.57). Sammenlignet med den totale sovetid ved baseline, er det arbejdsgruppens vurdering, at en ændring på 19 minutter for denne patientpopulation, som følge af behandling med melatonin, må anses for at være en mindre klinisk relevant effekt. Tiltroen til estimatet er moderat, da der blev nedgraderet én gang grundet inkonsistente resultater (høj statistisk heterogenitet ($I^2 = 57\%$)).

Jævnfør kapitlet omkring søvnforstyrrelser hos børn og unge, falder søvnbehovet med alderen. Seks af studierne opgjorde den totale sovetid for patienter i alderen 1 til 12 år [17] [24][29][33][37][41]. For denne patientgruppe viser resultaterne en lille eller ingen effekt på den totale sovetid (14.7 minutter 95% CI -9.1, 38.4). Tiltroen til estimatet er lav, da der blev nedgraderet én gang grundet upræcist effektestimater (bredt konfidensinterval) og én gang grundet inkonsistente resultater (høj statistisk heterogenitet ($I^2 = 62\%$)). Ét af studierne opgjorde den totale sovetid for patienter med en gennemsnitsalder på 12 år [23]. For denne patientgruppe viser resultaterne en lille eller ingen effekt på den totale sovetid (9.0 minutter (95% CI -111.1, 129.2). Tiltroen til estimatet er meget lav, da der blev nedgraderet tre gange grundet upræcist effektestimater (få patienter, bredt konfidensinterval og resultat baseret på et enkelt studie).

Fire af studierne opgjorde den totale sovetid ved en dosis mellem 3 og 5 mg [19] [24] [17] [23]. Resultaterne viser en lille eller ingen effekt på den totale sovetid (37.6 minutter (95% CI -23.8, 99.0). Tiltroen til estimatet er lav, da der blev nedgraderet én gang grundet upræcist effektestimater (bredt konfidensinterval) og én gang grundet inkonsistente resultater (høj statistisk heterogenitet ($I^2 = 56\%$)). Fire af studierne opgjorde den totale sovetid ved en dosis på mere end 5 mg [33] [37] [41][47]. Resultaterne viser lille eller ingen effekt på den totale sovetid (10.9 minutter 95% CI -6.5, 28.3). Tiltroen til estimatet er moderat, da der er nedgraderet én gang grundet upræcist effektestimater (bredt konfidensinterval).

Fire af studierne undersøgte effekten af hurtigvirkende melatonin [29] [37] [20] [17]. Resultaterne viser lille eller ingen effekt på den totale sovetid (31.9 minutter (95% CI - 8.2, 71.9). Tiltroen til estimatet er lav, da der er nedgraderet én gang grundet upræcist effektestimater (bredt konfidensinterval) og én gang grundet inkonsistente resultater (høj statistisk heterogenitet ($I^2 = 84\%$)). To studier undersøgte effekten af depot præparater [47] [33]. Resultaterne viser lille eller ingen effekt på den totale sovetid (22.4 minutter (95% CI - 0.6, 45.5). Tiltroen til estimatet er moderat, da der er nedgraderet én gang grundet upræcist effektestimater (bredt konfidensinterval).

Kun det samlede estimat for total sovetid er præsenteret i evidens Tabellen.

Indsovning

Ni studier rapporterede indsovningstid. Behandlingsvarigheden var på 10 dage til 6 uger [17][19][20][23][24][33][36][41][47]. Indsovningstiden ved baseline varierede fra 25 til 90 minutter. Resultaterne viser, at melatonin sandsynligvis reducerer indsovningstiden i nogen grad. Den gennemsnitlige forskel blev beregnet til 14.88 minutter (95% CI: -23.42, 6.34). Sammenlignet med indsovning ved baseline, er det arbejdsgruppens vurdering, at en ændring på omkring 15 minutter, som følge af behandling med melatonin, må anses for at være en mindre klinisk relevant effekt. Tiltroen til estimatet er moderat, da der er nedgraderet én gang grundet inkonsistente resultater (høj statistisk heterogenitet ($I^2 = 60\%$)).

Fem af studierne opgjorde indsovningstiden for patienter i alderen 1 til 12 år [17] [24][33][36][41]. For denne patientgruppe viser resultaterne, at melatonin muligvis reducerer indsovningstiden i nogen grad. Den gennemsnitlige forskel blev beregnet til 14.9 minutter (95% CI -27.6, -2.2). Sammenlignet med indsovning ved baseline er det arbejdsgruppens vurdering, at der her er tale om en mindre klinisk relevant effekt af behandling med melatonin. Tiltroen til estimatet er lav grundet upræcist effektestimater (bredt konfidensinterval) og inkonsistente resultater (høj statistisk heterogenitet ($I^2 = 69\%$)). Ét af studierne opgjorde indsovningstiden for patienter med en gennemsnitsalder på mere end 12 år [23]. For denne patientgruppe viser resultaterne ingen eller lille effekt på indsovningstiden (-10.1 minutter (95% CI -34.9, 14.7). Tiltroen til estimatet er meget lav, da der er nedgraderet tre gange grundet upræcist effektestimater (få patienter, bredt konfidensinterval og resultat baseret på et enkelt studie).

Fire af studierne opgjorde indsovning ved en dosis mellem 3 og 5 mg [19] [23] [24] [17]. Resultaterne viser en mulig reduktion af indsovningstiden i nogen grad. Den gennemsnitlige forskel blev beregnet til 19.5 minutter (95% CI -35.9, -3.1). Sammenlignet med indsovning ved baseline er det arbejdsgruppens vurdering, at der her er tale om en mindre klinisk relevant effekt af behandling med melatonin. Tiltroen til estimatet er lav grundet upræcist effektestimater (få patienter) og grundet inkonsistente resultater (høj statistisk heterogenitet ($I^2 = 51\%$)). Tre af studierne opgjorde indsovning ved en dosis på mere end 5 mg [33] [41][47]. Resultaterne viste en lille eller ingen effekt på den totale sovetid (-11.6 minutter (95% CI - 24.5, 1.4). Tiltroen til estimatet er lav, da der er nedgraderet én gang grundet upræcist effektestimater (bredt konfidensinterval) og én gang grundet inkonsistente resultater (høj statistisk heterogenitet ($I^2 = 78\%$)).

Tre af studierne undersøgte effekten af hurtigvirkende melatonin [17][20][36]. Resultaterne viser en mulig reduktion af indsovningstiden i nogen grad. Den gennemsnitlige forskel blev beregnet til 24.9 minutter (95% CI -41.3, -8.5). Sammenlignet med indsovning ved baseline er det arbejdsgruppens vurdering, at der her er tale om en mindre klinisk relevant effekt af behandling med melatonin. Tiltroen til estimatet er moderat, da der er nedgraderet én gang grundet

opræcist effektestimat (få patienter). To studier undersøgte effekten af depotpræparat [33][47]. Resultaterne viser en mulig reduktion af indsovningsstiden i nogen grad. Den gennemsnitlige forskel blev beregnet til 17.6 minutter (95% CI -30.4, - 4.8). Sammenlignet med indsovning ved baseline er det arbejdsgruppens vurdering, at der her er tale om en mindre klinisk relevant effekt af behandling med melatonin. Tiltroen til estimatet er moderat, da der er nedgraderet en gang grundet opræcist effektestimat (få patienter).

Kun det samlede estimat for indsovningsstid er præsenteret i evidens Tabellen.

Opvågning

Fire studier opgjorde den gennemsnitlige vågentid efter start af søvnperioden (wake after sleep onset, WASO). Behandlingsvarigheden var på 2 til 4 uger [19][23][33][37]. Samme studier angav, at WASO ved baseline varierede fra 40 til 120 min. Resultaterne viser ingen eller lille effekt på den gennemsnitlige vågentid efter start af søvnperioden. Tiltroen til estimatet er lav, da der er nedgraderet en gang grundet inkonsistente resultater (høj statistisk heterogenitet ($I^2 = 65\%$)) og én gang grundet opræcist effektestimat (bredt konfidensinterval og få patienter).

Fire studier opgjorde det gennemsnitlige antal opvågninger ved baseline, hvor den varierede mellem 1 og 12 opvågninger. Af disse var der 4 studier med i alt 198 patienter, der opgjorde det gennemsnitlige antal af opvågninger efter behandling med melatonin [17][20][24][47]. Resultaterne viser ingen eller lille effekt på det gennemsnitlige antal af opvågninger (MD -0,24 95% CI -0,87, 0,39). Tiltroen til resultatet er lav, da der er nedgraderet en gang grundet risiko for bias og én gang grundet et opræcist effektestimat (bredt konfidensinterval).

Døsighed

To studier rapporterede på døsighed/træthed i dagstimerne. Behandlingsvarigheden var på 4 til 6 uger [29] [41]. Resultaterne viser ingen eller lille effekt på døsighed/træthed i dagstimerne. Tiltroen til estimatet er lav, da der er nedgraderet to gange grundet et opræcist effektestimat (få patienter og bredt konfidensinterval). Det er værd at bemærke, at øget træthed/døsighed i nogle af studierne er narrativt angivet som en uønsket hændelse til behandlingen med melatonin (se listen: [uønskede hændelser rapporteret i de inkluderet studier](#)).

Livskvalitet

To studier rapporterede på livskvalitet for patienter med epilepsi. Behandlingsvarigheden var på 2 til 4 uger [28][37]. Resultaterne viser, at melatonin muligvis øger livskvaliteten i patienter med epilepsi i nogen grad. Effekten af melatonin på livskvalitet i andre patientpopulationer er usikker. Tiltroen til resultatet er meget lav, da der er nedgraderet en gang grundet risiko for bias, én gang grundet manglende overførbarhed (selektive patientgruppe) og én gang grundet opræcist estimat (få patienter og et bredt konfidensinterval).

Frafald

Fem studier rapporterede på frafald af alle årsager. Behandlingsvarigheden var på 10 dage til 6 uger [16][19][28][41][47]. Resultaterne viser, at melatonin sandsynligvis har ingen eller lille effekt på frafald. Tiltroen til resultatet er moderat, da der er nedgraderet en gang grundet opræcist effektestimat (bredt konfidensinterval).

Der blev ikke fundet studier, som rapporterede på søvnkvalitet efter 3 til 6 måneder eller funktionsniveau hos barnet/den unge efter 3 til 6 måneder.

Gennemgang af evidensen for alvorlige og uønskede hændelser samt langtidseffekterne

Populationen i de 24 inkluderede studier, der indgår i analyserne bygger på en bred population bestående af deltagere med neuroudviklingsforstyrrelser [14][24][47], epilepsi [33], sleep-wake cycle disorder [34], tuberous sclerosis complex [30], fragilt X syndrom/autisme [50], autisme [22][26][27][51], ADHD [32][42][48], atopisk dermatitis [19][41], hjernerytelse med/uden søvnforstyrrelser [15][16], Rett syndrom [36], Idiopathic Chronic Sleep Onset insomnia [25][39][40][44] og Delayed Sleep Phase disorder [49].

Deltagernes alder varierede fra 1 til 24 år. Dosis varierede fra 0.5 til 15mg og behandlingsvarigheden fra 1 uge til 3 måneder.

Alvorlige hændelser

11 studier rapporterede på antallet af personer som oplevede alvorlige hændelser. Behandlingsvarigheden var på 10 dage til 3 måneder [14][16][24][27][32][34][41][47][48][49][51]. Resultaterne viser, at behandlingen med melatonin sandsynligvis ikke øger antallet af personer med alvorlige hændelser. Tiltroen til resultatet er moderat, da der er nedgraderet en gang grundet et opræcist effektestimat (bredt konfidensinterval).

Uønskede hændelser

17 studier rapporterede på antallet af patienter, som oplevede uønskede hændelser. Behandlingsvarigheden var på 1 til 13 uger [16][19][22][24][25][27][30][32][33][36][39][40][42][44][49][50]. Resultaterne viser, at melatonin sandsynligvis øger antallet af patienter med uønskede hændelser i nogen grad. Tiltroen til resultatet er moderat, da der er nedgraderet en gang

grundet upræcist effekttestimat (bredt konfidensinterval).

Af de 17 inkluderede studier rapporterede 10 af disse forskellige uønskede hændelser, herunder hovedpine, kvalme, ømme/røde øjne, træthed/døsighed, kvalme/opkast, influenza/infektioner, ændring i humør/kognition, muskuloskeletale smerter og gastrointestinale problemer (se listen: [uønskede hændelser rapporteret i de inkluderede studier](#)).

Langtidseffekter

Populationen i de tre inkluderede studier, der undersøgte effekten af langvarig brug af melatonin på pubertetsudviklingen, var patienter med neuroudviklingsforstyrrelser [18], autisme/Smith-Magenis syndrome [35] samt chronic Idiopathic Childhood Sleep Onset insomnia [45]. Alle tre studier er opfølgingsstudier af tidligere randomiserede studier, som indgår i analyserne for enten de gavnlige effekter [44][47] eller i bivirkningsanalyserne [27]. Deltagernes alder ved opstart af melatonin varierede fra 2 til 18 år. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var mellem 2 til 4 år, og der anvendtes doser af melatonin på 2 til 10 mg.

To studier undersøgte pubertetsudvikling målt med Tanner score (enten kliniker - eller forældrebedømt) sammenlignet med pubertetsudviklingen i den generelle befolkning i Holland [35][45]. I det sidste studie er det uvist, hvordan pubertetsudvikling måles og hvad sammenligningsgrundlaget er [18].

Det var ikke muligt at lave analyser for pubertetsudvikling grundet det format data var opgivet i. Resultaterne er derfor narrativt beskrevet, og det vurderes, at melatonin muligvis kun har en lille eller ingen indflydelse på pubertetsudviklingen. Tiltroen til dette er lav da der er nedgraderet én gang for risiko for bias, samt nedgraderet én gang for et upræcist effekttestimat (få patienter).

Der blev ikke fundet studier, som rapporterede på knoglemineraltæthed.

| Outcome Tidsramme | Resultater og målinger | Comparator Søvnhygiejniske tiltag | Intervention Melatonin + søvnhygiejniske tiltag | Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen) | Sammendrag |
|---|--|---|--|---|--|
| Alvorlige hændelser, antal personer (serious adverse events) 2 til 4 uger efter behandlingsstart 9 Kritisk | Relative risiko 1 (CI 95% 0.55 – 1.81) Baseret på data fra 855 patienter i 11 studier. ¹ | 46 per 1.000 Forskel: | 46 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 21 færre – 37 flere) | Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ² | Behandling med melatonin øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser |
| Uønskede hændelser, antal personer (adverse events) 2 til 4 uger efter behandlingsstart 6 Vigtig | Relative risiko 1.56 (CI 95% 1.01 – 2.43) Baseret på data fra 1,017 patienter i 17 studier. ³ | 172 per 1.000 Forskel: | 268 per 1.000 96 flere per 1.000 (CI 95% 2 flere – 246 flere) | Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴ | Behandling med melatonin øger sandsynligvis antallet af patienter med uønskede hændelser i nogen grad. |
| Frafald, alle årsager 2 til 4 uger efter behandlingsstart 6 Vigtig | Relative risiko 0.58 (CI 95% 0.27 – 1.23) Baseret på data fra 322 patienter i 5 studier. ⁵ | 102 per 1.000 Forskel: | 59 per 1.000 43 færre per 1.000 (CI 95% 74 færre – 23 flere) | Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶ | Melatonin har sandsynligvis ingen eller lille effekt på frafald |

| Outcome Tidsramme | Resultater og målinger | Comparator Søvnhygiejniske tiltag | Intervention Melatonin + søvnhygiejniske tiltag | Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen) | Sammendrag |
|---|---|---|--|---|--|
| Søvnkvalitet generelt 2 til 4 uger efter behandlingsstart 9 Kritisk | Målt med: Pittsburg sleep quality index; Sleep behavior questionsire (total score); Sleep disturbances scale in children (total score); children sleep habits questionnaire (total score), subjective sleep score Lavere bedre Baseret på data fra 173 patienter i 5 studier. ⁷ Opfølgningstid: Efter endt behandling. | Forskel: | SMD 0.04 højere (CI 95% 0.4 lavere – 0.5 højere) | Lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ⁸ | Melatonin har muligvis ingen eller lille effekt på søvnkvalitet |
| Funktionsniveau hos barnet/den unge (forældrebedømt) 2 til 4 uger efter behandlingsstart 9 Kritisk | Målt med: Clinical global impression scale (parents global assessment subscal); Quality of life in children with epilepsi (attention/concentration subscale) Lavere bedre Baseret på data fra 130 patienter i 2 studier. ⁹ Opfølgningstid: Efter endt behandling. | Forskel: | SMD 0.28 lavere (CI 95% 0.71 lavere – 0.15 højere) | Lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ¹⁰ | Melatonin har muligvis ingen eller lille effekt på funktionsevnen |
| Total sovetid 2 til 4 uger efter behandlingsstart 6 Vigtig | Målt med: Totale sovetid i minutter/nat. Målt med enten actigraph eller søvndagbog Højere bedre Baseret på data fra 401 patienter i 10 studier. ¹¹ | Forskel: | MD 18.97 højere (CI 95% 0.37 højere – 37.57 højere) | Moderat På grund af alvorlig inkonsistente resultater ¹² | Melatonin øger sandsynligvis den totale sovetid i nogen grad |
| Indsovningstid 2 til 4 uger efter behandlingsstart 6 Vigtig | Målt med: Indsovningstid i minutter. Målt med enten actigraph eller søvndagbog Lavere bedre Baseret på data fra 357 patienter i 9 studier. ¹³ Opfølgningstid: Efter endt behandling. | Forskel: | MD 14.88 lavere (CI 95% 23.42 lavere – 6.34 lavere) | Moderat På grund af alvorlig inkonsistente resultater ¹⁴ | Melatonin reducerer sandsynligvis indsovningstiden i nogen grad |
| Opvågning 2 til 4 uger efter behandlingsstart 6 Vigtig | Målt med: Vågentid i minutter efter start af søvnperiode (WASO). Målt med actigraph eller søvndagbog Lavere bedre Baseret på data fra 103 patienter i 4 studier. ¹⁵ Opfølgningstid: Efter endt behandling. | Forskel: | MD 13.12 lavere (CI 95% 38.05 lavere – 11.81 højere) | Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig inkonsistente resultater ¹⁶ | Melatonin har muligvis lille eller ingen effekt på den gennemsnitlige vågentid efter start af søvnperiode målt |

| Outcome Tidsramme | Resultater og målinger | Comparator Søvnhygiejniske tiltag | Intervention Melatonin + søvnhygiejniske tiltag | Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen) | Sammendrag |
|--|--|--|--|--|--|
| Døsighed/ træthed i dagtimer 2 til 4 uger efter behandlingsstart 6 Vigtig | Målt med: Daytime drowsiness score; Daytime sleepiness score Lavere bedre Baseret på data fra 100 patienter i 2 studier. ¹⁷ Opfølgningstid: Efter endt behandling. | Forskel: | SMD 0.04 lavere (CI 95% 0.43 lavere – 0.35 højere) | Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁸ | Melatonin har muligvis lille eller ingen effekt på døsighed/træthed målt |
| Livskvalitet hos barnet 2 til 4 uger efter behandlingsstart 6 Vigtig | Målt med: Quality of life in children with epilepsy (total score); Quality of life in children with epilepsy-55 (total score) Højere bedre Baseret på data fra 56 patienter i 2 studier. ¹⁹ Opfølgningstid: Efter endt behandling. | Forskel: | MD 1.32 højere (CI 95% 0.41 højere – 2.24 højere) | Meget lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²⁰ | Effekt af melatonin på livskvaliteten er usikker. |
| Søvnkvalitet generelt 3 til 6 måneder efter behandlingsstart 6 Vigtig | Baseret på data fra patienter i 0 studier. | | | | Vi fandt ingen studier der belyste søvnkvalitet ved 3-6 måneder |
| Funktionsniveau hos barnet/den unge 3 til 6 måneder efter behandlingsstart 6 Vigtig | Baseret på data fra patienter i 0 studier. | | | | Vi fandt ingen studier der belyste funktionsniveau ved 3-6 måneder |
| Knoglemineraltæ thed Længste follow-up 6 Vigtig | Baseret på data fra patienter i 0 studier. | | | | Vi fandt ingen studier der belyste knoglemineraltæthed |
| Påvirkning af pubertetsudvikli ng Længste follow-up 6 Vigtig | Baseret på data fra 129 patienter i 3 studier. | Puberty onset, as assessed by Tanner scores, seems to be undisturbed after 3.1 years of exogenous melatonin usage (van Geijlswijk et al 2011). The study shows no delay in sexual maturation, as assessed by Tanner scores, after 2 years of continuous use of prolonged release melatonin (Malow et al 2021). The median age of the onset of puberty was 11.5 (range 2–15) yr. (Carr et al 2007) | | Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²¹ | Melatonin har muligvis lille eller ingen indflydelse på pubertetsudviklingen efter 2-4 års behandlingsvarighed |

1. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [34], [41], [16], [32], [27], [14], [24], [49], [51], [47], [48]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Bredt konfidensinterval.
3. Systematisk oversigtsartikel med inkluderede studier: [39], [40], [33], [36], [30], [32], [25], [27], [16], [19], [22], [24], [49], [50], [42], [44]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Bredt konfidensinterval.
5. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Wasdell 2008, TaghaviArdakani 2018, Gupta 2004, Chang 2016, Barlow 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Bredt konfidensinterval.
7. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Chang 2016, Wasdell 2008, TaghaviArdakani 2018, Myers 2018, Jain 2015, deCastro Silva 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Få patienter. Bredt konfidensinterval.
9. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Wasdell 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Få patienter. Bredt konfidensinterval.
11. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: TaghaviArdakani 2018, Braam 2008, Coppola 2004, Wasdell 2008, Jain 2015, Dodge 2001, deCastro Silva 2010, Myers 2018, Chang 2016, Gupta 2005. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** I²= 57%.
13. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Braam 2008, Chang 2016, Coppola 2004, deCastro Silva 2010, Dodge 2001, Jain 2015, McArthur 1998, TaghaviArdakani 2018, Wasdell 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** I²= 60%.
15. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Dodge 2001, deCastro Silva 2010, Coppola 2004, Chang 2016, Braam 2008, Wasdell 2008, Myers 2018, Jain 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** I²= 65%. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Få patienter. Bredt konfidensinterval.
17. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: TaghaviArdakani 2018, Gupta 2005. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Få patienter. Bredt konfidensinterval.
19. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Myers 2018, Gupta 2004. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Selektiv patientgruppe. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Få patienter. Bredt konfidensinterval.
21. **Risiko for bias: alvorligt.** Skjult randomisering; ufuldstændig data/frafald; rapportering af outcome. Kontrolgruppen er for 2 af studierne baseret på andet tidligere publiceret materiale.. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Få patienter.

| Praktisk konsekvens | Søvnhygiejniske tiltag | Melatonin + søvnhygiejniske tiltag | Begge |
|---------------------|------------------------|------------------------------------|-------|
|---------------------|------------------------|------------------------------------|-------|

Tabletterne bør synkes hele. For depottabletter må disse ikke deles, knuses eller tygges, da de derved vil miste depotegenskaberne.

Medicineringsrutine

Hvis en tablet glemmes, kan den tages, før patienten går i seng samme aften, men efter dette tidspunkt bør der ikke gives endnu en tablet før næste planlagte dosis.

Særlige populationer

Bivirkninger, interaktioner og modgift

Forsigtighed bør udvises ved administration af melatonin til patienter med nedsat nyrefunktion.

Melatonin frarådes anvendt hos patienter med nedsat leverfunktion og hos patienter med autoimmune sygdomme

Mad og drikke

Tabletter kan kommes i madvarer som yoghurt, appelsinjuice eller is for at gøre det lettere at synke dem og opnå bedre compliance. Hvis tabletterne er blandet i mad eller drikke, skal de indtages straks; blandingen må ikke opbevares.

Alkohol bør ikke indtages sammen med melatonin, da det reducerer virkningen af melatonin på søvn.

Melatonin påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Rejse og transport

Melatonin kan forårsage dødsighed og skal derfor anvendes med forsigtighed, især hvor dødsighedens grad kan være forbundet med en sikkerhedsrisiko.

Ryging

Fysisk velbefindende

Hvis en patient holder op med at ryge eller begynder at ryge under behandling med melatonin, kan dosisjustering være nødvendig.

Procedurer og implantater

Før opstart af behandling med melatonin skal søvnhygiejniske tiltag være afprøvet i en periode på minimum fire uger. Derudover bør anden ikke-farmakologisk behandling som fx tyngdeprodukter være overvejet inden melatonin afprøves.

Referencer

3. Metaanalyse NKA melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom.

14. Appleton RE, Jones AP, Gamble C., Williamson PR, Wiggs L., Montgomery P., et al. : The use of MELatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health technology assessment (Winchester, England)* 2012;16(40):i-239 [Journal](#)

16. Barlow KM, Kirk V., Brooks B., Esser MJ, Yeates KO, Zemek R., et al. : Efficacy of Melatonin for Sleep Disturbance in Children with Persistent Post-Concussion Symptoms: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Journal of neurotrauma* 2021;38(8):950-959 [Journal](#)

19. Chang YS, Lin MH, Lee JH, Lee PL, Dai YS, Chu KH, et al. : Melatonin Supplementation for Children With Atopic Dermatitis and Sleep Disturbance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics* 2016;170(1):35-42 [Journal](#)

22. Cortesi F, Giannotti F., Sebastiani T., Panunzi S., Valente D. : Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of sleep research* 2012;21(6):700-709 [Journal](#)

24. Dodge NN, Wilson GA : Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. *Journal of child neurology* 2001;16(8):581-584 [Journal](#)

25. Eckerberg B., Lowden A., Nagai R., Akerstedt T. : Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiology international* 2012;29(9):1239-1248 [Journal](#)

27. Gringras P., Nir T., Breddy J., Frydman-Marom A., Findling RL : Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2017;56(11):948-957.e4 [Journal](#)

30. Hancock E., O'Callaghan F., English J., Osborne JP : Melatonin excretion in normal children and in tuberous sclerosis complex with sleep disorder responsive to melatonin. *Journal of child neurology* 2005;20(1):21-25 [Journal](#)

32. Hayashi M., Mishima K., Fukumizu M., Takahashi H., Ishikawa Y., Hamada I., et al. : Melatonin Treatment and Adequate Sleep Hygiene Interventions in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2021; [Journal](#)

33. Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N., Beebe DW, Holland K., Byars AW, et al. : Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep medicine* 2015;16(5):637-644 [Journal](#)

34. Jan MM : Melatonin for the treatment of handicapped children with severe sleep disorders. *Pediatric neurology* 2000;23(3):229-232 [Journal](#)

36. McArthur AJ, Budden SS : Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Developmental medicine and child neurology* 1998;40(3):186-192 [Journal](#)

39. Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J., Coenen AM, Kerkhof GA : Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of child neurology* 2001;16(2):86-92 [Journal](#)

40. Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K., Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA : Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2003;42(11):1286-1293 [Journal](#)

41. Taghavi Ardakani A., Farrehi M., Sharif MR, Ostadmohammadi V., Mirhosseini N., Kheirkhah D., et al. : The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2018;29(8):834-840 [Journal](#)

42. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB : Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(2):233-241 [Journal](#)

44. van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG : Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology* 2010;212(3):379-391 [Journal](#)

47. Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, Freeman RD, Rietveld WJ, Tai J., 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. *Journal of pineal research* 2008;44(1):57-64 [Journal](#)

48. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD : Sleep hygiene and melatonin treatment for children and

adolescents with ADHD and initial insomnia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(5):512-519 [Journal](#)

49. Wilhelmsen-Langeland A., Saxvig IW, Pallesen S., Nordhus IH, Vedaø Ø., Lundervold AJ, 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. *Journal of Biological Rhythms* 2013;28(5):306-321 [Journal](#)

50. Wirojatanan J., Jacquemont S., Diaz R., Bacalman S., Anders TF, Hagerman RJ, et al. : The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2009;5(2):145-150

51. Wright B., Sims D., Smart S., Alwazeer A., Alderson-Day B., Allgar V., 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. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2011;41(2):175-184 [Journal](#)

7. Patientcases

Børn og unge med længerevarende søvnforstyrrelser uden kendt årsag og med nedsat dagtidfunktion, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt

Case 1: 17-årig kvinde med sociale problemstillinger

Sandra er en 17-årig ung kvinde. Familien er velkendt i almenpraksis og er belastet af flere sociale problemstillinger. Forældrene er skilt og konfliktniveauet i familien har altid været højt. Sandra har en velfungerende voksen storesøster. Egen læge har fulgt Sandra, som har fulgt normale milepæle og aldrig fejlet noget somatisk. Hun får ingen medicin og har ingen somatiske klager.

Sandra har gået i normal folkeskole og klaret sig lidt under middel og har haft periodevis fravær, men afsluttet 10. klasse.

Aktuelt skal Sandra til at starte en ungdomsuddannelse og er i tvivl om, hvorvidt hun kan klare det. Sandra har også haft en kæreste, der har slået op for 2-3 måneder siden. Der er i vennekredsen forventninger om flere fester ugentligt, og der bliver både drukket alkohol og måske også røget hash. Sandra har i de sidste 3-4 uger oplevet, at det er blevet svært at falde i søvn og ønsker "noget" at sove på.

Melatonin er ikke indiceret i dette tilfælde.

Det er en belastende periode og ressourcerne i hjemmet er formentlig ikke tilstrækkelige til at støtte Sandra i den aktuelle problematik. Der gives råd og vejledning om hensigtsmæssig døgnrytme, nedsætte indtag af stimulanser og søge støtte ved kendte stabile voksne (søster), evt. med opfølgning hos egen læge om en uge.

Case 2: 16-årig dreng med vedvarende søvnproblemer

Mads er en 16 år gammel dreng, der henvender sig til egen læge med sin far. Mads har problemer med at falde i søvn og har altid haft det. Forældrene har forsøgt intensiv søvnhygiejne over flere år og er meget vedholdende. Der er faste rammer og rutiner for sengetid, men uanset har Mads ligget vågen og ikke kunnet falde i søvn.

Mads beskrives som en velfungerende dreng socialt og fagligt dygtig, men i takt med stigende krav har Mads sværere ved at følge med på grund af søvnighed. Mads benægter symptomer på angst og er ikke ængstelig eller har symptomer på opmærksomhedsforstyrrelse. Mads er somatisk rask og forældrene har ikke bemærket, at han snorker om natten.

Egen læge beder Mads og familien om at udfylde en søvndagbog over 14 dage. Denne viser, at Mads går i seng kl. 22 og bruger ca. to timer på at falde i søvn. Han har stabil søvn, når han er faldet i søvn.

Der konfereres med en speciallæge i pædiatri med viden inden for udviklingsforstyrrelser, hvorefter Mads opstartes med 3 mg melatonin en halv time før sengetid med opfølgning efter 14 dage. Der gives fortsat råd om gode søvnvaner.

Børn og unge med længerevarende søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom og med nedsat dagtidfunktion, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt

Case 1: 8-årig dreng med mental retardering

Rasmus er en 8-årig dreng med mental retardering. Han er blevet udredt grundigt somatisk, genetisk og børnepsykiatrisk. Han har skiftet skole og er nu velplaceret i specialskoletilbud.

Forældrene henvender sig grundet søvnproblemer. Det tager ca. tre timer for Rasmus at falde i søvn og han kommer ind til forældrene hver nat. Rasmus er svær at få op om morgenen. Han har svært ved at holde sig vågen i skolen og tager nogle gange en lur om eftermiddagen. Hele familien lider under Rasmus' søvnproblemer, og det giver en del konflikter om aftenen. Mor og far kan blive irriteret over, at det tager Rasmus lang tid at falde i søvn og de ældre søskende har brug for forældrenes opmærksomhed.

Der gives søvnhygiejniske råd: der anbefales bl.a. at Rasmus kommer i seng på samme tidspunkt hver aften, både til hverdag og i weekenderne, at han ikke gør brug af skærme en time inden sengetid, og at han ikke tager sig en middagslur. Derudover anbefales at afprøve kugledyne.

Der aftales en opfølgning ved sygeplejerske om fire uger. Familien fortæller ved den opfølgende samtale, at de har afprøvet søvnhygiejne, men at dette har haft ringe effekt på søvnproblemerne. Rasmus kan ikke acceptere kugledynen. Han er fortsat påvirket af sin søvnforstyrrelse, og det begynder at gå ud over trivslen i skole.

Der ordineres 3 mg melatonin en halv time før sengetid, og der aftales telefonisk opfølgning ved sygeplejerske om 14 dage.

Case 2: 13-årig pige med cerebral parese

Emma er en 13-årig pige med mild cerebral parese. Hun følges med årlige kontroller på afdeling for børn og unge. Emma klager over ikke at kunne falde i søvn. Hun kommer tit for sent i skole, fordi hun ikke kan komme op om morgenen, og det giver anledning til mange konflikter i hjemmet. Når hun kommer hjem fra skolen, tager hun en lur og om aftenen ser hun Netflix og er på Instagram. Hun sover som regel ved 1 tiden. Hun klarer sig fint fagligt og socialt i 7. klasse på en normal skole.

Emma og mor spørger om melatonin kan være en løsning.

Der gives søvnhygiejniske råd, specielt omkring skærmb brug inden sengetid og eftermiddagslur frarådes. Der aftales kontrol hos sygeplejerske om fire uger.

Ved opfølgning går det lidt bedre og Emma sover ikke længere lur om eftermiddagen. Hun har svært ved at vænne sig af med at bruge skærm inden sengetid, men oplever at hun sover bedre og er mere udhvilet på de dage, hvor skærmbforbruget har været mindre.

Behandling med melatonin er ikke indiceret. Familien forstår, at søvnproblemerne skal behandles på anden måde og arbejder videre med søvnhygiejniske tiltag.

8. Implementering

Regionerne og regionernes sygehuse spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen og den praktiske anvendelse af anbefalingerne for brug af melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser. For at understøtte at anbefalingerne kan anvendes lokalt er det hensigtsmæssigt, at disse samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. For eksempel kan regionerne sikre at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

Kommunerne har ligeledes et ansvar for implementering og udbredelsen af kendskabet til anbefalingerne.

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til anbefalingerne. Vi foreslår, at anbefalingerne omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af denne NKA. Vi opfordrer ligeledes til, at anbefalingerne præsenteres på de faglige selskabers årsmøde og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Almen praksis er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til anbefalingerne, særligt i forhold til gruppen af børn og unge med søvnforstyrrelser uden kendt årsag, da disse typisk henvender sig hos egen læge.

Foruden publicering af denne NKA udgives en quick guide. Quick guiden er en kort version på 1-2 A4 ark. Den gengiver anbefalingerne, rationale og centrale budskaber, med angivelse af evidensgraduering og anbefalingens styrke. Desuden har Sundhedsstyrelsen udviklet "Implementeringshåndbogen" - en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den er tilgængelig som et elektronisk opslagsværk på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#). Værktøjskassen er tiltænkt at være en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

9. Monitorering

Sundhedsdatastyrelsen foretager allerede registrering af brugen af medicin ved søvnforstyrrelser til børn og unge i alderen 0-17. Siden kan findes [her](#).

Selve anbefalingerne foreslås monitoreret ved registrering af:

- Antal brugere fordelt på alder og køn
- Antal brugere fordelt på diagnosekoder
- Antal af nyopstartede brugere
- Antal nye brugere fordelt på sektor/type af opstartende læge
- Forbrugsmønster, herunder varighed af behandling samt forekomst af pauser i behandling

10. Opdatering og videre forskning

Opdatering

Som udgangspunkt bør anbefalingen opdateres tre år efter udgivelsesdatoen med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

Faglige miljøer, patientforeninger og andre bør gøre Sundhedsstyrelsen opmærksom på ny viden, som potentielt kan ændre en gældende anbefaling.

Videre forskning

Nedenfor oplistes en række forslag til forskningsområder inden for behandlingen med melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser. Forslagene udspringer af diskussioner i arbejdsgruppen.

- Effekt af melatonin hos andre patientgrupper kendt med søvnforstyrrelser, herunder patienter med cerebral parese og tourette syndrom
- Effekt af melatonin hos børn og unge med nedsat syn
- Langtidseffekter samt bivirkninger ved brug af melatonin
- Hvordan langtidsforbrug af melatonin påvirker udviklingen hos barnet og den unge
- Effekten af melatonin på dagtidfunktionen, herunder den kognitive funktion
- Effekten af melatonin på knoglemineraltæthed, insulinsensitivitet samt pubertetsudvikling
- Effekten af melatonin på skolegangen, herunder karakterer ved afsluttende eksamen
- Effekten af melatonin kombineret med non-farmakologiske tiltag sammenlignet med non-farmakologiske tiltag alene
- Undersøgelse af behandlingseffekten stratificeret på brugen af depot/hurtigtvirkende præparater, variation i dosis samt varighed af forbrug
- Udarbejdelsen af validerede spørgeskemaer til vurderingen søvnkvaliteten (søvndagbog).
- Undersøgelse af forældrenes sociale status, længde af uddannelse og alder i de familier hvor barnet/den unge modtager behandling med melatonin
- Undersøgelse af parametre der kan anvendes til vurdering af forbrugsmønstre
- Undersøgelse af udtrapning og seponering af melatoninpræparater

11. Fokuserede spørgsmål

Bør man anvende melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser, hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt?

Population

Børn og unge i alderen 5-20 år med søvnforstyrrelser hvor søvnhygiejniske tiltag ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Populationen omfatter børn og unge både med og uden komorbiditet. Ved psykiatrisk og somatisk komorbiditet, samt sociale problemer/belastninger, skal udredning og eventuel behandling skal være iværksat.

Børn og unge med autisme og ADHD er ikke omfattet af denne NKA, da Sundhedsstyrelsen har anbefalinger for brug af melatonin til søvnforstyrrelser hos børn og unge med ADHD og autismspektrumforstyrrelser.

Intervention

Behandling med melatonin i tillæg til søvnhygiejniske tiltag.

Melatonin-præparater inkl. depotform. Der prædefineres ikke en afgrænsning i forhold til dosis, doseringstidspunkt og behandlingstidslængde. Behandlingslængde kan afhænge af om populationen er børn og unge med eller uden komorbiditet. Anbefalet dosis, præparater, administrationsform og doseringstidspunkt kan eventuelt belyses i subgruppeanalyser.

Comparison

- 1) Vanlig behandling med rådgivning og vejledning om søvnhygiejne
- 2) Vanlig behandling med rådgivning og vejledning om søvnhygiejne og herudover anden ikke-farmakologisk behandling fx kognitiv adfærdsterapi, brug af tyngdedyne, fysisk aktivitet/træning, afspændingsøvelser, mindfulness, lysterapi, akupunktur (ex. NADA, National Acupuncture Detoxification Association).

Outcomes

| Outcomes | Prioriteret skala og angivelse af MCID | Tidsramme | Kritisk/vigtig |
|--|---|---------------------------------|----------------|
| Alvorlige hændelser, SAE (totale antal personer med alvorlige hændelser) | | 2-4 uger efter behandlingsstart | Kritisk |
| Søvnkvalitet generelt* | | 2-4 uger efter behandlingsstart | Kritisk |
| Funktionsniveau hos barnet/den unge (Klinikerbedømt*) | 1. prioritet: Vineland 2. prioritet fx: ABAS, SDQ (2-17 år), COPM og ADL-1 | 2-4 uger efter behandlingsstart | Kritisk |
| Uønskede hændelser, AE | | 2-4 uger efter behandlingsstart | Vigtig |
| Frafald, alle årsager | | 2-4 uger efter behandlingsstart | Vigtig |
| Indsovningstid | | 2-4 uger efter behandlingsstart | Vigtig |
| Total sovetid | | 2-4 uger efter behandlingsstart | Vigtig |
| Døsighed og søvnighed i dagtimer | | 2-4 uger efter behandlingsstart | Vigtig |
| Søvnkvalitet generelt | | 3-6 måneder | Vigtig |
| Antal opvågninger | | 2-4 uger efter behandlingsstart | Vigtig |
| Livskvalitet hos barnet/den unge | QOLWHO, Kidscreen (8-18 år) | 2-4 uger efter behandlingsstart | Vigtig |
| Funktionsniveau hos barnet/den unge | | 3-6 måneder efter | Vigtigt |

| | | | |
|----------------------------------|--|-------------------|--------|
| (Klinikerbedømt) | | behandlingsstart | |
| Påvirkning af pubertetsudvikling | Fx for tidlig eller forsinket pubertetsudvikling | Længste follow-up | Vigtig |
| Knoglemineraltæthed | | Længste follow-up | Vigtig |

*For de to kritiske outcomes *søvnkvalitet generelt* og *funktionsniveau*, målt ved 2-4 uger, vil vi få udarbejdet rapporter fra McMaster University der beregner estimater for de mindste kliniske relevante forskelle.

Ændringslog:

Ændringer for populationen

Populationen er i forbindelse med udarbejdelsen af anbefalingerne blevet delt i én gruppe hvor søvnforstyrrelserne skyldes anden sygdom, og én anden gruppe hvor årsagen til søvnforstyrrelserne er ukendt. Årsagen til dette skyldes at grupperne adskiller sig markant fra hinanden, og kan dermed ikke indgå under én samlet anbefaling.

På arbejdsgruppemødet 29. august 2022 blev det for anbefalingen for børn og unge med søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom besluttet at udvide populationen til at gælde for børn og unge fra 2-20 år. Begrundelsen er at søvnforstyrrelser hos patienter med anden sygdom kan være svære og manifesterer sig tidligere end ved 5 års alderen.

Ændringer for det kritiske outcome *Søvnkvalitet generelt*

Der er ikke udarbejdet en rapport for dette outcome af McMaster University, grundet manglende prioritering af anvendte validerede skalaer til at belyse dette outcome.

Ændringer for det kritiske outcome *Funktionsniveau hos barnet/den unge (Klinikerbedømt)*

McMaster University har per 19. maj 2022 udarbejdet en rapport vedr. MCID for Vineland-II. Der er identificeret et studie med estimater for MCID for Vineland II, undersøgt på børn og unge med autisme spectrumforstyrrelser.

Da der ikke er identificeret studier der anvender Vineland II, samt at den rapporterede MID på 3 point er gældende for børn og unge med autisme spectrumforstyrrelser kan de estimerede mindste klinisk relevante forskelle ikke overføres til populationen i denne NKA.

20.10.22 Ændringer for det kritiske outcome *alvorlige skadevirkninger*

Outcomet var tidligere benævnt *alvorlige skadevirkninger*, det ændres nu til *alvorlige hændelser*. Ændringen medfører ingen ændringer i definitionen af outcomet.

20.10.22 Ændringer for det vigtige outcome *ikke-alvorlige skadevirkninger*

Outcomet var tidligere benævnt *ikke-alvorlige skadevirkninger*, det ændres nu til *uønskede hændelser*. Ændringen medfører ingen ændringer i definitionen af outcomet.

12. Beskrivelse af anvendt metode

Anvendt metode

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>

Udarbejdelsen af nationale kliniske anbefalinger bygger på metoden fra de nationale kliniske retningslinjer. Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en metodehåndbog for nationale kliniske retningslinjer som kan tilgås via www.sst.dk. Metodehåndbogen indeholder en beskrivelse af den metodiske tilgang og processen for udarbejdelse af evidensbaserede nationale kliniske retningslinjer.

Evidensvurderinger

Risiko for bias-vurderinger af de randomiserede forsøg samt metaanalyser kan tilgås via [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

13. Søgebeskrivelse

Søgebeskrivelse for den kliniske anbefaling "Melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser"

Litteratursøgningen til denne kliniske anbefaling er foretaget i henhold til metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske anbefalinger som defineret i metodehåndbogen.

Der er foretaget fire systematiske søgninger:

- 1) En søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines 2011 - august 2021
- 2) En opfølgende søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og metaanalyser) 2011 - november 2021.
- 3) En søgning efter supplerende primærlitteratur:

Gavnligge effekter: Alle år

Alvorlige og uønskede hændelser: 2019 - februar 2022, da der allerede var søgt litteratur om alvorlige og uønskede hændelser vedrørende melatonin til og med juni 2019 i forbindelse med udarbejdelse af "NKR udredning og behandling af ADHD hos børn og unge" og "NKR behandling af autismespektrumforstyrrelser hos børn og unge".

- 4) Til dokumentation af langtidseffekter blev der søgt efter observationelle studier i marts 2022 uden tidsafgrænsning.

Søgningerne er foretaget ved Kirsten Birkefoss i samarbejde med fagkonsulent Henriette Edemann Callesen og metodekonsulent Henning Keinke Andersen.

Søgeprotokollerne med søgestrategier for de enkelte databaser er tilgængelige nedenfor under punktet "søgeprotokoller" samt på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Generelle søgetermer

Engelske: Melatonin, sleep problems, sleep disorders, children, adolescents

Danske: Melatonin, søvnproblemer, søvnforstyrrelser, børn, unge

Norske: Melatonin, søvnproblemer, søvnvansker, barn, unge

Svenske: Melatonin, sömnproblem, sömnstörning, barn, ungdomar

Generelle søgekriterier

Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk

Dokumenttyper: Guidelines, clinical guidelines, practical guidelines, MTV, systematiske reviews, metaanalyser, randomiserede studier, kontrollerede kliniske studier, observationelle studier

Guidelines søgningen

Den systematiske søgning efter kliniske retningslinjer, guidelines og MTV'er blev foretaget 04.- 05 april 2019 i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), Trip Database (Intl), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), CRD/HTA database, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Folkehelseinstituttet (Norge), NHMRC (Australien), Clinical Practice Guidelines (Canada), den danske biblioteksdatabase Netpunkt samt Medline, Embase, PsycInfo og Cinahl. Endvidere er der søgt på hjemmesiderne for CADTH, American Academy of Sleep Medicine samt European Sleep Research Society.

De opfølgende søgninger

Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser

Den opfølgende søgning efter systematiske reviews og meta-analyser blev foretaget 04. november 2021. Søgningen omfattede databaserne Medline og Embase (med Cochrane Reviews) samt PsycInfo.

Søgning efter primære studier

Den supplerende søgning efter randomiserede studier vedr. gavnlige effekter og alvorlige/uønskede hændelser blev foretaget 02.-03. marts 2022 i databaserne Medline, Embase og PsycInfo.

Søgningen på observationelle studier blev foretaget 11.03.2022 i databaserne Medline, Embase og Cinahl.

Søgeprotokoller

Søgeprotokoller kan tilgås her og på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#):

- [Guidelines](#)
- [Sekundærlitteratur](#)
- [Primærlitteratur](#) - alvorlige/uønskede hændelser og gavnlige effekter
- [Primærlitteratur](#) - observationelle studier

14. Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen for den nationale kliniske anbefaling for behandling med melatonin ved søvnforstyrrelser hos børn og unge består af følgende personer:

- Anne Virring, udpeget af Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab
- Christina Gade, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Inge Tornbjerg Pedersen, udpeget af Dansk Selskab for Fysioterapi
- Jette Dettmann Nielsen, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab
- Jonas Edison Holm, udpeget af Ergoterapeutforeningen
- Kitt Boel, udpeget af Dansk Psykolog Forening
- Lena Koldtoft Hillemann, udpeget af Dansk Psykolog Forening
- Lone Baandrup, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab
- Nanette Mol Debes, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab
- Pernille Vieth, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Poul Jennum, udpeget af Dansk Selskab for Søvnmedicin
- Trine Knattrup, udpeget af Dansk Sygepleje Selskab
- Torben Laursen, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Danske Patienter og Fagligt Selskab for Sundhedsplejersker blev forespurgt om deltagelse, men havde ikke mulighed for at stille med repræsentanter til arbejdsgruppen.

Sekretariatet i Sundhedsstyrelsen

Sekretariatet for arbejdsgruppen består af følgende personer:

- Simon Tarp, formand
- Henriette Edemann Callesen, fagkonsulent (fra 3. arbejdsgruppemøde. 9. marts 2022)
- Camilla Krogh, fagkonsulent (frem til 3. arbejdsgruppemøde 9. marts 2022)
- Henning Keinke Andersen, metodekonsulent
- Kirsten Birkefoss, søgespecialist
- Anja Ussing, projektleder

Fagkonsulenten har som en del af sekretariatet været overordnet ansvarlig for litteraturgennemgangen og for at udarbejde udkast til anbefalingen til drøftelse i arbejdsgruppen.

Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan tilgås [her](#). Erklæringerne fjernes som udgangspunkt en måned efter at samarbejdet med Sundhedsstyrelsen ophører.

Referencegruppen

Referencegruppen er udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre interessenter på området. Referencegruppens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af retningslinjen, de udvalgte fokuserede spørgsmål samt det faglige indhold.

Referencegruppen for den nationale kliniske anbefaling for behandling med melatonin ved søvnforstyrrelser hos børn og unge består af følgende personer:

- Allan Hvolby, udpeget af Region Syddanmark
- Camilla Maria Thorvig, udpeget af Region Nordjylland
- Eline Levin, udpeget af Region Hovedstaden
- Emilie Holkmann Olsen, udpeget af Sundhedsministeriet

- Ghousia Javid, udpeget af Lægemiddelstyrelsen

Region Midtjylland, Region Sjælland og KL blev forespurgt om deltagelse, men havde ikke mulighed for at stille med repræsentanter til referencegruppen.

Peer review og høring

De nationale kliniske anbefalinger for behandling med melatonin ved søvnforstyrrelser hos børn og unge har forud for udgivelsen været i offentlig høring. Anbefalingerne er samtidig sendt direkte til følgende høringsparter med opfordring til at give hørings svar:

- Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab
- Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Dansk Selskab for Fysioterapi
- Dansk Pædiatrisk Selskab
- Ergoterapeutforeningen
- Dansk Psykolog Forening
- Dansk Psykiatrisk Selskab
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Selskab for Søvnmedicin
- Dansk Sygepleje Selskab
- Fagligt Selskab for Sundhedsplejersker
- Danske Patienter
- Danske Regioner
- Sundhedsministeriet
- Lægemiddelstyrelsen
- Kommunernes Landsforening
- Psykiatrifonden
- Bedre Psykiatri
- Sind
- Epilepsiforeningen
- Atopisk eksem foreningen
- Astma-Allergi Danmark
- Center for Sjældne Sygdomme Rigshospitalet
- Center for Sjældne Sygdomme Aarhus Universitets Hospital

Anbefalingerne er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Charlotte Reinhard Pedersen, overlæge, Børne- og Ungeafdeling, Nordsjællands Hospital

15. Begreber og forkortelser

| Begreb | Forklaring |
|-------------------|---|
| Absolut effekt | Effekten af en given intervention målt i absolutte tal. Hvis risikoen for at dø af en sygdom f.eks. er 3 per 1,000 og en behandling nedsætter denne risiko til 2 per 1,000, er den absolutte effekt 1 per 1,000. Den tilsvarende relative effekt er en 33% reduktion af dødeligheden, hvilket kan synes mere imponerende, men kan give et misvisende indtryk af den virkelige effekt. Derfor foretrækkes det normalt at præsentere absolutte frem for relative effekter. Bemærk, at den absolutte effekt vil variere med hyppigheden (prævalensen) af et givent udfald, selvom den relative effekt er konstant. Dette kan have betydning, f.eks. ved vurdering af behandlings relevans i forskellige subgrupper af patienter. |
| ADHD | Attention-deficit/hyperactive-disorder |
| AGREE | Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation. Værktøj til kvalitetsvurdering af guidelines. |
| AMSTAR | A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews. Værktøj til kvalitetsvurdering af systematiske oversigtsartikler. |
| Baseline risiko | Ved dikotome udfald ("enten-eller" udfald) betegner det risikoen for et givet udfald ved forsøgets begyndelse. Ved kontinuerte udfald ("udfald målt på en skala") betegner det en gennemsnitlig målt værdi ved forsøgets begyndelse. Et relateret begreb, assumed risk, findes i Summary of Findings tabellen, hvor det betegner risikoen for et givet udfald i forsøgets kontrolgruppe, eller en risiko i en kontrolgruppe hentet fra f.eks. befolkningsstatistik eller observationelle studier. |
| Bias | Bias er systematiske fejl i et studie, der fører til over- eller underestimering af effekten |
| Blinding | Blinding indebærer, at det under forsøget er ukendt hvilken gruppe en deltagerne er fordelt til. Flere parter kan være blindet, f.eks. deltageren, behandleren, den der vurderer udfald, og den der analyserer data. |
| 95% CI | 95% Konfidensinterval |
| Confounding | En confounder er et fænomen, som kan mudre et forskningsresultat således, at man drager ukorrekte konklusioner om sammenhænge mellem årsag og virkning. |
| DSPD | Delayed sleep phase disorder |
| GRADE | Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere kvaliteten af evidens og til at give anbefalinger. GRADE-processen starter med fokuserede spørgsmål, hvor også alle de kritiske og vigtige outcome er specificerede. Efter at evidensen er identificeret, giver GRADE eksplicitte kriterier, hvormed man kan vurdere tiltroen til evidensen fra meget lav til høj. Kriterierne er: risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, overførbarhed samt risikoen for publikations bias. Graderingen af evidensen sker i to etaper. Først graderes tiltroen til estimererne af effekten for de enkelte outcome. Herefter graderes den samlede evidens for det fokuserede spørgsmål. |
| Hazard ratio (HR) | Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe for eksempel er 10 per 100, mens den er 20 per 100 i kontrolgruppen, er hazard ratio 2. Angives normalt med et sikkerhedsinterval (konfidensinterval). |
| Heterogenitet | Inkonsistens i mellem resultater fra forskellige studier. Måles f.eks. ved I^2 , se nedenfor |
| I^2 | Angiver den procentdel af variansen i en meta-analyse som skyldes heterogenitet. Heterogenitet udtrykker forskelle i resultaterne i de inkluderede studier. Hvis I^2 er høj (>50%) kan det være et udtryk for de inkluderede studier viser forskellige resultater |
| Incident | Ny begivenhed eller hændelse. Forstås som optrædende for første gang |
| Intervention | Den behandling/indsats man vil komme med en anbefaling vedrørende. |

| | |
|---|---|
| KKS | Karolinska Sleepiness scale |
| Klinisk relevant | Et resultat er klinisk relevant, hvis størrelsen af estimatet er relevant for patienterne. |
| Mean Difference (MD) | Den gennemsnitlige forskel mellem to grupper. |
| Metaanalyse | En statistisk metode til at sammenfatte resultaterne af individuelle videnskabelige forsøg, til et overordnet estimat af størrelsen på behandlingseffekter. Behandlingseffektens samlede størrelse kan angives på forskellig måde, for eksempel som en relativ risiko, en odds ratio, eller en standardiseret, gennemsnitlig forskel mellem grupperne (SMD). |
| NADA | National Acupuncture Detoxification Association |
| Outcome | Udfald. Forhold, man ønsker at måle en effekt på f.eks. smerte, livskvalitet eller død. Outcome vurderes som enten kritiske eller vigtige for at kunne give en anbefaling. De kritiske outcome er styrende for anbefalingen. |
| PICO | De fokuserede spørgsmål udgør grundlaget for den efterfølgende udarbejdelse af litteratursøgningsstrategi, inklusions- og eksklusionskriterier, fokus ved læsning af litteratur, samt formulering af anbefalinger. De fokuserede spørgsmål specificerer patientgruppen, interventionen og effekter. Dette afspejles i akronymet PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen. |
| PIRO | PIRO Fokuserede spørgsmål omhandler diagnostiske test afspejles i akronymet PIRO (Population, Index test, Reference standard and Outcome). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen. |
| PSQ | Pittsburg Sleep Quality Index |
| Population | Målgruppen for anbefalingen. |
| Prospektivt kohortestudie | Et studie, som omhandler en afgrænset gruppe af personer som følges gennem et afgrænset tidsinterval |
| Prævalens | Andelen af en population med en bestemt tilstand |
| Randomiserede forsøg | Studier hvor forsøgsdeltagere fordeles tilfældigt mellem to eller flere grupper, der får forskellig (eller ingen) behandling. Den tilfældige fordeling skal sikre, at de to studiegrupper bliver så ens, at den eneste variation mellem grupperne udgøres af, hvilken behandling personerne tilbydes |
| RCT | (eng. randomised controlled trial), forkortelse for randomiseret forsøg |
| Relativ effekt | Se under Absolut effekt. |
| Relativ risiko (RR) | Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe fx er 10 pr. 100, mens den er 20 pr. 100 i kontrolgruppen, er den relative risiko 2. Angives normal med et sikkerhedsinterval. |
| Sensitivitet | Andelen af de syge, der er korrekt identificerede som syge (sandt positive). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 % |
| Statistisk signifikant | Statistisk signifikans betegner, om estimatet af en behandlingseffekt er tilstrækkeligt præcist til, at man vil anse det for usandsynligt, at resultatet er fremkommet ved en tilfældighed. Oftest benytter man et konfidensinterval på 95 % omkring effektestimater, hvilket vil sige, at det sande effektestimater vil være inkluderet i konfidensintervallet i 95 af 100 forsøg udført på samme måde. Denne grænse er valgt ud fra en konvention, ikke en naturlov, og der er derfor ikke tale om et egentligt videnskabeligt bevis for en effekt, hvis et resultat er statistisk signifikant – der er tale om en sandsynliggørelse. |
| Standardiseret gennemsnitlige forskel (SMD) | Kommer af standardised mean difference. For outcome, der bliver målt med forskellige skalaer i de inkluderede studier, for eksempel smerte målt på en 10 punktsskala i et studie og på en 7 punktsskala i et andet studie, er det nødvendigt at standardisere for at kunne lave en meta-analyse. Enheden bliver nu standardafvigelse i stedet for de enheder skaler oprindeligt brugte, eksempelvis point på en given skala. Som en tommelfingerregel kan resultater under 0,3 tolkes som en lille effekt, 0,3 til 0,8 som en mellem effekt og over 0,8 som en stor effekt |

| | |
|-------------------------|---|
| Specificitet | Andelen af de raske, der er korrekt identificerede som raske (sandt negative). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 % |
| Standard Deviation (SD) | Standardafvigelse |
| Standard Error (SE) | Standardfejl |
| TAU | (eng. treatment as usual), vanlig behandling |
| WASO | Wake after sleep onset |

Referencer

1. Metaanalyse NKA melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser uden kendt årsag.
2. Metaanalyse NKA melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser. Bivirkningsanalyse.
3. Metaanalyse NKA melatonin til børn og unge med søvnforstyrrelser på grund af anden sygdom.
4. Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK : Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood* 2018;103(12):1155-1162 [Journal](#)
5. Beresford B., McDaid C., Parker A., Scantlebury A., Spiers G., Fairhurst C., et al. : Pharmacological and non-pharmacological interventions for non-respiratory sleep disturbance in children with neurodisabilities: a systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2018;22(60):1-296 [Journal](#)
6. Besag FMC, Vasey MJ, Lao KSJ, Wong ICK : Adverse Events Associated with Melatonin for the Treatment of Primary or Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review. *CNS drugs* 2019;33(12):1167-1186 [Journal](#)
7. Bruni O., Angriman M., Calisti F., Comandini A., Esposito G., Cortese S., et al. : Practitioner Review: Treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2018;59(5):489-508 [Journal](#)
8. Bueno APR, Savi FM, Alves IA, Bandeira VAC : Regulatory aspects and evidences of melatonin use for sleep disorders and insomnia: an integrative review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2021;79(8):732-742 [Journal](#)
9. Hollway JA, Aman MG : Pharmacological treatment of sleep disturbance in developmental disabilities: a review of the literature. *Research in developmental disabilities* 2011;32(3):939-962 [Journal](#)
10. McDonagh MS, Holmes R., Hsu F. : Pharmacologic Treatments for Sleep Disorders in Children: A Systematic Review. *Journal of child neurology* 2019;34(5):237-247 [Journal](#)
11. Parker A., Beresford B., Dawson V., Elphick H., Fairhurst C., Hewitt C., et al. : Oral melatonin for non-respiratory sleep disturbance in children with neurodisabilities: systematic review and meta-analyses. *Developmental medicine and child neurology* 2019;61(8):880-890 [Journal](#)
12. Skrzelowski M., Brookhaus A., Shea LA, Berlau DJ : Melatonin Use in Pediatrics: Evaluating the Discrepancy in Evidence Based on Country and Regulations Regarding Production. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG* 2021;26(1):4-20 [Journal](#)
13. Wei S., Smits MG, Tang X., Kuang L., Meng H., Ni S., et al. : Efficacy and safety of melatonin for sleep onset insomnia in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep medicine* 2020;68 1-8 [Journal](#)
14. Appleton RE, Jones AP, Gamble C., Williamson PR, Wiggs L., Montgomery P., et al. : The use of MELatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health technology assessment (Winchester, England)* 2012;16(40):i-239 [Journal](#)
15. Barlow KM, Brooks BL, Esser MJ, Kirton A., Mikrogianakis A., Zemek RL, et al. : Efficacy of Melatonin in Children With Postconcussive Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *Pediatrics* 2020;145(4):e20192812. doi: 10.1542/peds.2019-2812. Epub 2020 Mar 26 [Journal](#)
16. Barlow KM, Kirk V., Brooks B., Esser MJ, Yeates KO, Zemek R., et al. : Efficacy of Melatonin for Sleep Disturbance in Children with Persistent Post-Concussion Symptoms: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Journal of neurotrauma* 2021;38(8):950-959 [Journal](#)

17. Braam W., Didden R., Smits MG, Curfs LM : Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of child neurology* 2008;23(6):649-654 [Journal](#)
18. Carr R., Wasdell MB, Hamilton D., Weiss MD, Freeman RD, Tai J., et al. : Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *Journal of pineal research* 2007;43(4):351-359 [Journal](#)
19. Chang YS, Lin MH, Lee JH, Lee PL, Dai YS, Chu KH, et al. : Melatonin Supplementation for Children With Atopic Dermatitis and Sleep Disturbance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics* 2016;170(1):35-42 [Journal](#)
20. Coppola G., Iervolino G., Mastro Simone M., La Torre G., Ruiu F., Pascotto A. : Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain & development* 2004;26(6):373-376 [Journal](#)
21. Cortesi F., Giannotti F., Ivanenko A., Johnson K. : Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep medicine* 2010;11(7):659-664 [Journal](#)
22. Cortesi F., Giannotti F., Sebastiani T., Panunzi S., Valente D. : Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of sleep research* 2012;21(6):700-709 [Journal](#)
23. de Castro-Silva C., de Bruin VM, Cunha GM, Nunes DM, Medeiros CA, de Bruin PF : Melatonin improves sleep and reduces nitrite in the exhaled breath condensate in cystic fibrosis--a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Journal of pineal research* 2010;48(1):65-71 [Journal](#)
24. Dodge NN, Wilson GA : Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. *Journal of child neurology* 2001;16(8):581-584 [Journal](#)
25. Eckerberg B., Lowden A., Nagai R., Akerstedt T. : Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiology international* 2012;29(9):1239-1248 [Journal](#)
26. Garstang J., Wallis M. : Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child: care, health and development* 2006;32(5):585-589 [Journal](#)
27. Gringras P., Nir T., Breddy J., Frydman-Marom A., Findling RL : Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2017;56(11):948-957.e4 [Journal](#)
28. Gupta M., Aneja S., Kohli K. : Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy & behavior : E&B* 2004;5(3):316-321 [Journal](#)
29. Gupta M., Aneja S., Kohli K. : Add-on melatonin improves sleep behavior in children with epilepsy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of child neurology* 2005;20(2):112-115 [Journal](#)
30. Hancock E., O'Callaghan F., English J., Osborne JP : Melatonin excretion in normal children and in tuberous sclerosis complex with sleep disorder responsive to melatonin. *Journal of child neurology* 2005;20(1):21-25 [Journal](#)
31. Hancock E., O'Callaghan F., Osborne JP : Effect of melatonin dosage on sleep disorder in tuberous sclerosis complex. *Journal of child neurology* 2005;20(1):78-80 [Journal](#)
32. Hayashi M., Mishima K., Fukumizu M., Takahashi H., Ishikawa Y., Hamada I., et al. : Melatonin Treatment and Adequate Sleep Hygiene Interventions in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2021; [Journal](#)
33. Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N., Beebe DW, Holland K., Byars AW, et al. : Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep medicine* 2015;16(5):637-644 [Journal](#)

34. Jan MM : Melatonin for the treatment of handicapped children with severe sleep disorders. *Pediatric neurology* 2000;23(3):229-232 [Journal](#)
35. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A., Breddy J., Nir T., et al. : Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2021;60(2):252-261.e3 [Journal](#)
36. McArthur AJ, Budden SS : Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Developmental medicine and child neurology* 1998;40(3):186-192 [Journal](#)
37. Myers KA, Davey MJ, Ching M., Ellis C., Grinton BE, Roten A., et al. : Randomized Controlled Trial of Melatonin for Sleep Disturbance in Dravet Syndrome: The DREAMS Study. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2018;14(10):1697-1704 [Journal](#)
38. Saxvig IW, Wilhelmsen-Langeland A., Pallesen S., Vedaa O., Nordhus IH, Bjorvatn B. : A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleep. *Chronobiology international* 2014;31(1):72-86 [Journal](#)
39. Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J., Coenen AM, Kerkhof GA : Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of child neurology* 2001;16(2):86-92 [Journal](#)
40. Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K., Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA : Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2003;42(11):1286-1293 [Journal](#)
41. Taghavi Ardakani A., Farrehi M., Sharif MR, Ostadmohammadi V., Mirhosseini N., Kheirkhah D., et al. : The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2018;29(8):834-840 [Journal](#)
42. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB : Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(2):233-241 [Journal](#)
43. van der Heijden KB, Smits MG, van Someren EJ, Boudewijn Gunning W. : Prediction of melatonin efficacy by pretreatment dim light melatonin onset in children with idiopathic chronic sleep onset insomnia. *Journal of sleep research* 2005;14(2):187-194 [Journal](#)
44. van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG : Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology* 2010;212(3):379-391 [Journal](#)
45. van Geijlswijk IM, 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. *Psychopharmacology* 2011;216(1):111-120 [Journal](#)
46. van Maanen A., Meijer AM, Smits MG, van der Heijden KB, Oort FJ : Effects of Melatonin and Bright Light Treatment in Childhood Chronic Sleep Onset Insomnia With Late Melatonin Onset: A Randomized Controlled Study. *Sleep* 2017;40(2):10.1093/sleep/zsw038 [Journal](#)
47. Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, Freeman RD, Rietveld WJ, Tai J., 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. *Journal of pineal research* 2008;44(1):57-64 [Journal](#)
48. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD : Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(5):512-519 [Journal](#)
49. Wilhelmsen-Langeland A., Saxvig IW, Pallesen S., Nordhus IH, Vedaa Ø., Lundervold AJ, 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. *Journal of Biological Rhythms* 2013;28(5):306-321 [Journal](#)

50. Wirojanan J., Jacquemont S., Diaz R., Bacalman S., Anders TF, Hagerman RJ, et al. : The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2009;5(2):145-150
51. Wright B., Sims D., Smart S., Alwazeer A., Alderson-Day B., Allgar V., 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. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2011;41(2):175-184 [Journal](#)
52. Agersted ABA, Pagsberg AK : Søvnforstyrrelser hos børn og unge. *Ugeskrift for læger online* 2021 Apr 26;183(17):V11200826 [Link](#)
53. Allen SL, Howlett MD, Coulombe JA, Corkum PV : ABCs of SLEEPING: A review of the evidence behind pediatric sleep practice recommendations. *Sleep medicine reviews* 2016;29 1-14 [Journal](#)
54. American Academy of Sleep Medicine : The International Classification of Sleep Disorders, Second Edition (ICSD-2). American Academy of Sleep Medicine 2005;
55. Berring-Uldum A., Debes NMM, Pedersen CR, Holst H. : Melatonin til børn med søvnproblemer. *Ugeskrift for læger* 2018;180(19):V08170628 [Journal](#)
56. Casazza K., Hanks LJ, Fernandez JR : Shorter sleep may be a risk factor for impaired bone mass accrual in childhood. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* 2011;14(4):453-457 [Journal](#)
57. Chorney DB, Detweiler MF, Morris TL, Kuhn BR : The interplay of sleep disturbance, anxiety, and depression in children. *Journal of pediatric psychology* 2008;33(4):339-348 [Journal](#)
58. Combs D., Goodwin JL, Quan SF, Morgan WJ, Shetty S., Parthasarathy S. : Insomnia, Health-Related Quality of Life and Health Outcomes in Children: A Seven Year Longitudinal Cohort. *Scientific reports* 2016;6 27921 [Journal](#)
59. Fatima Y., Doi SA, Mamun AA : Sleep quality and obesity in young subjects: a meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2016;17(11):1154-1166 [Journal](#)
60. Gregory AM, Rijdsdijk FV, Dahl RE, McGuffin P., Eley TC : Associations between sleep problems, anxiety, and depression in twins at 8 years of age. *Pediatrics* 2006;118(3):1124-1132 [Journal](#)
61. Grigg-Damberger MM, Ianakieva D. : Poor Quality Control of Over-the-Counter Melatonin: What They Say Is Often Not What You Get. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2017;13(2):163-165 [Journal](#)
62. Gupta NK, Mueller WH, Chan W., Meininger JC : Is obesity associated with poor sleep quality in adolescents?. *American Journal of Human Biology : The Official Journal of the Human Biology Council* 2002;14(6):762-768 [Journal](#)
63. Hart CN, Cairns A., Jelalian E. : Sleep and obesity in children and adolescents. *Pediatric clinics of North America* 2011;58(3):715-733 [Journal](#)
64. Jennum P., Bonke J., Clark AJ, Flyvbjerg A., Garde AH, Hermansen K., et al. : Søvn og sundhed : en rapport fra Vidensråd for Forebyggelse. *Vidensråd for Forebyggelse* 2015; [Link](#)
65. Kampmann U., Lauritzen ES, Grarup N., Jessen N., Hansen T., Møller N., et al. : Acute metabolic effects of melatonin-A randomized crossover study in healthy young men. *Journal of pineal research* 2021;70(2):e12706 [Journal](#)
66. Lægemiddelstyrelsen : Melatonin : Bivirkninger hos børn og unge : et litteraturstudie. *Lægemiddelstyrelsen* 2016; [Link](#)
67. Lauritzen ES, Kampmann U., Smedegaard SB, Støyt J. : Effects of daily administration of melatonin before bedtime on fasting insulin, glucose and insulin sensitivity in healthy adults and patients with metabolic diseases. A systematic review and meta-analysis. *Clinical endocrinology* 2021;95(5):691-701 [Journal](#)

68. Lauritzen ES, Støy J., Bæch-Laursen C., Grarup N., Jessen N., Hansen T., et al. : The Effect of Melatonin on Incretin Hormones: Results From Experimental and Randomized Clinical Studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2021;106(12):e5109-e5123 [Journal](#)
69. Matthews KA, Dahl RE, Owens JF, Lee L., Hall M. : Sleep duration and insulin resistance in healthy black and white adolescents. *Sleep* 2012;35(10):1353-1358 [Journal](#)
70. Sundheds- og Ældreministeriet : Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser : VEJ nr 9733 af 09/07/2019. Sundheds- og Ældreministeriet 2019; [Link](#)
71. Sundhedsdatastyrelsen : Medstat.dk. 27.04.2022;Tilgået 05.08.2021 [Link](#)
72. Sundhedsdatastyrelsen : Sovemedicin til børn og unge. 13.10.2021;Tilgået 05.08.2021 [Link](#)
73. Sundhedsstyrelsen : National klinisk retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos børn og unge. Sundhedsstyrelsen, 2021 [Link](#)
74. Sundhedsstyrelsen : National klinisk retningslinje for behandling af autismespektrumforstyrrelser hos børn og unge. Sundhedsstyrelsen, 2021 [Link](#)
75. Sundhedsstyrelsen : Vejledning om forebyggende sundhedsydelse til børn og unge. Sundhedsstyrelsen (3. udgave) 2019;3. udgave [Link](#)
76. Udesen CH, Schmidt Petersen MN, Kristensen MS, Thygesen LC : Unges søvnvaner : Resultater fra UNG19 : Sundhed og trivsel på gymnasiale uddannelser 2019. Statens Institut for Folkesundhed, SDU 2020; [Link](#)
77. Wing YK, Li SX, Li AM, Zhang J., Kong AP : The effect of weekend and holiday sleep compensation on childhood overweight and obesity. *Pediatrics* 2009;124(5):e994-e1000 [Journal](#)
78. Søgeprotokol for NKA behandling med melatonin til børn og unge: Guidelines - søgeperiode: 2011-21. Sundhedsstyrelsen, 2022. [Link](#)
79. Søgeprotokol for NKA behandling med melatonin til børn og unge: Sekundærlitteratur - søgeperiode: 2011-2021. Sundhedsstyrelsen, 2022. [Link](#)
80. Søgeprotokol for NKA behandling med melatonin til børn og unge: Primærlitteratur - bivirkninger og gavnlige effekter. Sundhedsstyrelsen, 2022. [Link](#)
81. Søgeprotokol for NKA behandling med melatonin til børn og unge: Observationelle studier. Sundhedsstyrelsen, 2022. [Link](#)
82. Flowcharts for NKA behandling med melatonin til børn og unge.
83. Bivirkninger rapporteret i de inkluderet studier for NKA behandling med melatonin til børn og unge.
84. Metaanalyser for NKA behandling med melatonin til børn og unge.
85. NKA Melatonin bivirkningsanalyser.
86. Blackmer AB, Feinstein JA : Management of Sleep Disorders in Children With Neurodevelopmental Disorders: A Review. *Pharmacotherapy* 2016;36(1):84-98 [Pubmed Journal](#)
87. Martens MA, Seyfer DL, Andridge RR, Coury DL : Use and Effectiveness of Sleep Medications by Parent Report in Individuals with Williams Syndrome. *Journal of developmental and behavioral pediatrics* : JDBP 38(9):765-771 [Pubmed Journal](#)

88. Sniecinska-Cooper AM, Iles RK, Butler SA, Jones H, Bayford R, Dimitriou D : Abnormal secretion of melatonin and cortisol in relation to sleep disturbances in children with Williams syndrome. *Sleep medicine* 2015;16(1):94-100 [Pubmed Journal](#)
89. Bliddal M, Kildegaard H, Rasmussen L, Ernst M, Jennum PJ, Mogensen SH, et al. : Melatonin use among children, adolescents, and young adults: a Danish nationwide drug utilization study. *European child & adolescent psychiatry* 2022; [Pubmed Journal](#)
90. Tarp S, Agger CA, Knudsen P, Sørensen ÅG : Når pakningsstørrelsen er større end behandlingsbehovet – dosisdispensering eller udlevering fra praksis?. *Rationel Farmakoterapi* 2020;(9): [Link](#)