



DGSM-Geschäftsstelle • c/o Conventus GmbH • Carl-Pulfrich-Straße 1 • 07745 Jena

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Jena, 12.02.2024

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Melatonin zur Behandlung von nichtorganischen Schlafstörungen (F51.0, F51.2, F51.8, F51.9) bei Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS, F90.0, F90.1, F90.8, F90.9)

Prof. Dr. med. Ekkehart Paditz, Dresden
Prof. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Angelika Schlarb, Bielefeld
PD Dr. med. Mirja Quante, Tübingen
Prof. Dr. med. Dr. phil. Osman Ipsiroglu, Vancouver und Wien
Barbara Schneider, Landshut

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V.

Vorsitzender

Prof. Dr. rer. physiol. Thomas Penzel
Charité-Universitätsmedizin Berlin
CCM-CC12, Interdisziplinäres Schlafmedizinisches
Zentrum
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel.: 030-450 513 022
E-Mail: thomas.penzel@charite.de

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Georg Nilius
Kliniken Essen-Mitte
KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte gGmbH
Klinik für Pneumologie, Allergologie,
Schlaf- und Beatmungsmedizin
Am Deimelsberg 34a
45276 Essen
Tel.: 0201 174 22001
E-Mail: g.nilius@kem-med.com

Schriftführer

Prof. Dr. med. Boris A. Stuck
Universitätsklinikum Gießen
und Marburg GmbH
Baldingerstraße
35043 Marburg
Tel.: 06421 - 58 66478
E-Mail: boris.stuck@uk-gm.de

Schatzmeister

Prof. Dr. med. Christoph Schöbel
Universitätsmedizin Essen
Ruhrlandklinik - Westdeutsches Lungenzentrum am
Universitätsklinikum Essen gGmbH
Tüschener Weg 40
45239 Essen
Tel.: 0201-43301 4638
E-Mail: christoph.schoebel@rlk.uk-essen.de

Geschäftsstelle

Sebastian Langner
c/o Conventus Congressmanagement
& Marketing GmbH
Carl-Pulfrich-Str. 1
07745 Jena
Tel.: 03641 31 16-440
E-Mail: geschaeftsstelle@dgsm.de
Homepage: www.dgsm.de

Bankverbindung

VR Bank HessenLand eG
IBAN-Nr.: DE69 5309 3200 0002 1230 96
BIC: GENODE51ALS

Gläubiger-ID: DE53ZZZ00000455012

Zusammenfassung

Aus kinderschlafmedizinischer Sicht sprechen plazebokontrolliert randomisierte Studien für den Einsatz von Melatonin bei Kindern und Jugendlichen mit nichtorganischen Schlafstörungen bei ADHS (Tab. 1). Die Indikation zur Behandlung mit Melatonin sollte erst gestellt werden, wenn organische Schlafstörungen weitgehend ausgeschlossen worden sind und eine behandlungsbedürftige nichtorganische Schlafstörung diagnostiziert wurde (Tab. 2) sowie wenn Hinweise zur Schlafhygiene sowie verhaltenstherapeutisch orientierte psychotherapeutische Interventionen keinen Effekt hatten.[1, 2] Nach dem derzeitigen Kenntnisstand sollte zunächst mit relativ geringen abendlichen Dosen ab 0,25-0,5-1mg begonnen werden.[2, 3]

Das bisherige ärztliche Ordnungsverhalten in Deutschland spiegelt die Häufigkeit von nichtorganischen Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen für die bisher zugelassenen Indikationen Autismus (und dem seltenen Smith-Magenis-Syndrom) und darüber hinausgehend möglicherweise auch bei ADHS in angemessener Weise wider.

Vor der unkontrollierten Gabe von Melatonin ohne ärztliche Verordnung wird ausdrücklich gewarnt, a) da bisher keine ausreichenden Daten über die Folgen von Langzeitbehandlungen vorliegen, b) da tierexperimentelle und einige klinische Daten Hinweise auf endokrine Effekte sowie insbes. auf den verzögerten Eintritt der Pubertät hinweisen sowie c) da in der Differenzialdiagnostik u.a. auch an inadäquate Schlafhygiene (inkl. Erfassung des Medienkonsums und der Einnahme von Koffein oder Energy Drinks, Stress im extra- oder intrafamiliären Umfeld), schlafbezogene Atmungsstörungen (wie z.B. obstruktive Schlafapnoe), Restless-Legs-Syndrom (das meistens mit einer Eisensubstitution behandelbar ist),[4] Narkolepsie u.a. sowie an Pinealstumore gedacht werden sollte (Tab. 2).[2, 5]

Vor diesem Hintergrund ist es aus kinderschlafmedizinischer Sicht sehr zu begrüßen, dass der GBA eine entsprechende Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Betracht zieht, um u.a. auch steuernd in unkontrollierten Melatoningebrauch bei Kindern und Jugendlichen einzugreifen (vgl. Abb. 1).

Wirksamkeit von Melatonin bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS und nichtorganischen Schlafstörungen

In zwei plazebokontrollierten RCTs wurden bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-14 Jahren mit Insomnie bei ADHS signifikante Effekte der abendlichen Gabe von Melatonin ohne Begleitmedikation auf Schlafparameter dokumentiert (Weiss 2006, van der Heijden 2007).[6, 7] Die Effekte bezogen sich auf die mittlere Einschlafdauer (mSOL, mean sleep onset latence), die Gesamt-Schlafdauer (TST, total sleep time) und den Beginn der abendlichen Melatoninausschüttung (DLMO, dim light Melatonin onset) (Tab. 1). Die Qualität beider RCTs wurde in einem systematischen Review über medikamentöse Behandlungen von Kindern mit ADHS als „good quality“ bewertet (Anand et al. 2017; vgl. auch Chaulagain et al. 2023).[8, 9]

Eine nähere Analyse zeigt allerdings, dass in diesen beiden Studien keine differenzialdiagnostischen Überlegungen erfolgt sind, die dem heutigen Kenntnisstand entsprechen würden; insbesondere ist an den Ausschluss des häufigen Restless-Legs-Syndroms nicht gedacht worden (vgl. Tab. 2).

Van Maanen et al. (2017) zeigten bei Kindern mit Insomnie, unter den sich auch einige Kinder mit ADHS bzw. Autismus-Spektrum-Störungen befanden, dass Melatonin auf diese Parameter stärker wirksam war als Lichttherapie (Tab. 1).[10] Die Qualität dieser Studie wurde jedoch mit „poor quality“ bewertet (Anand et al. 2017).[8]

In einem lediglich auf Fragebogen-Daten beruhenden RCT wurden nur tendenzielle, aber keine signifikanten Melatonin-Effekte gesehen, was möglicherweise der Fallzahl, der geringen Symptomstärke und der fehlenden objektiven Schlafmessung (z.B. Aktigrafie) anzulasten war (Mohammadi et al. 2012, Tab. 1).[11]

Smits et al. (2001) berichteten über signifikante Effekte auf SO und TST von 5mg Melatonin in nichtretardierter Form nach abendlicher oraler Gabe für 4 Wochen bei 19 Kindern im Vergleich zu 19 mit Placebo behandelten Kindern (mittleres Alter 10,3 vs. 9,3 Jahre). Nach der aktuellen Definition handelte es sich um Kinder mit verzögertem Eintritt des Schlafs (DSPD, delayed sleep phase disorder), da vorab anamnestisch und mittels ambulanter 24h-Polysomnografie Durchschlafstörungen und Störungen der Schlafarchitektur ausgeschlossen wurden.[12] In der Verum- bzw. Placebogruppe befanden sich jeweils 5 bzw. 6 Jungen, die im Zusammenhang mit einem ADHS Methylphenidat erhielten. Diese Untergruppen wurden nicht gesondert ausgewertet, so dass die angegebenen Melatoneffekte nicht einer Diagnose zugeordnet werden können. Die Compliance wurde mit „>98%“ als gut eingeschätzt, die Ausfallquoten zu einzelnen Parametern waren jedoch in Bezug auf die kleinen Stichproben relativ hoch (Tagebuch nicht ausgefüllt: N=5, Speichelproben vergessen: N=11, Aktigrafie nicht auswertbar: N=13).[12]

In einer weiteren Studie mit dem gleichen Setting stellten Smits et al. (2003) nach abendlicher Gabe von 5mg Melatonin zusätzlich fest, dass sich auch der Funktionsstatus im Alltag bzgl. Schlaf, Aufmerksamkeit u.a. verbesserte. Neben DSPD lag auch hier bei 22% der Verum- und 54% der Placebogruppe ein ADHS vor, das mit Methylphenidat behandelt wurde.[13]

Checa-Ros et al. zeigten im Juni 2023 in einer Fallserie (N= 27, Alter 7-15 Jahre) mit ADHS und gleichzeitig fortgesetzter Behandlung mit Methylphenidat, dass eine **geringere Dosis (1mg Melatonin)** als in den RCTs in Tab. 1 geprüft wurde, signifikante Effekte zeigte (Aktigrafie: Anstieg TST innerhalb eines Monats von 463 ± 49 auf 485 ± 41 Minuten, $p < 0,04$).[14]

Dosierung¹

Ergänzend zu den in Tab.1 angegebenen Dosierungen ist für das Kindes- und Jugendalter auf folgende klinischen und pharmakokinetischen Daten hinzuweisen:

a) Klinische Daten:

McArthur et al. (1998) verabreichten Kindern mit Rett-Syndrom mit Bezug auf das Körpergewicht **2,5 bis 10,0 mg Melatonin**.^[16] Sie wiesen auf die deutlich niedrigeren Dosisangaben von Palm et al. (1991) hin, die bei einem 9-jährigen blinden Kind mit einem Körpergewicht von 27 kg mit Non24 und einer Phasenlänge von 24,75 Stunden bereits mit **0,5 mg Melatonin** einen regulären Schlaf-Wach-Rhythmus induzieren konnten.^[16, 17] Gleichzeitig wurde eine Epilepsie schon längerfristig mit Valproat behandelt. Die Valproat-Konzentration lag zum Zeitpunkt der Melatoninbehandlung bei 575 umol/L.

Bemerkenswert ist zur Herleitung dieser ersten Dosierungsversuche von Melatonin bei Kindern folgender nun schon medizinhistorische Hintergrund:

Palm et al. (1991) hatten sich an den pharmakokinetischen Daten eines 44-jährigen Mannes orientiert, über die Wetterberg et al. (1978) berichtet hatten: Mit einer Dosis von 1-2mg Melatonin oral wurden physiologische Melatoninkonzentrationen erheblich überschritten. Als physiologisch wurden Werte zwischen 0,2 bis 0,8 nmol/L bewertet. Bei diesem Probanden wurden innerhalb von 24 Stunden Melatoninkonzentrationen im Serum zwischen 0,3 bis 624 nmol/L ($t_{max} = 0,5$ h) gemessen.^[17, 18]² Ohne Berücksichtigung kompetitiver Effekte zwischen Melatonin und Valproat ist die Dosis von 0,5 mg in Bezug auf das Alter von 9 Jahren und das Körpergewicht von 27 kg als relativ hoch einzuschätzen.

Smits et al. (2003) verabreichten 10-jähr. Kindern mit DSPD (zum Teil mit zusätzlichem ADHS) eine abendliche Dosis von **5mg**, mit Hinweis auf die Ergebnisse von Jan JE et al. (1996), die in einer Fallserie von 100 Kindern mit neurologischen Entwicklungsstörungen **2,5 bis 10 mg** eingesetzt hatten.^[13, 19]

Van Geijlswijk et al. (2010) kamen in einer Dosisfindungsstudie nach dem Vergleich von 4 Dosierungen bei Kindern mit DSPD zu dem Ergebnis, dass die niedrigste verwendete Dosis von **0,05 mg/kg (1,6 mg entsprechend) ausreichend** und genauso wirksam wie höhere Dosierungen ist (Tab. 1).^[20]

Eckerberg et al. (2012) zeigten in einem placebokontrollierten RCT mit Crossover, dass bei Kindern mit DSPD eine orale nicht retardierte Melatonindosis von **1mg**, die **3-4h vor dem Einschlafen** verabreicht wurde, deutliche Effekte.^[21]

b) Pharmakokinetische Grundlagen

Lalanne et al. (2021) weisen in einem aktuelleren Review zur Pharmakokinetik von Melatonin darauf hin, dass die klinisch eingesetzten Dosierungen von 1 bis 12mg zu Serumkonzentrationen führen, die 10- bis 100-fach über physiologischen Spitzenwerten liegen.^[22] Maximale physiologische nächtliche Peak-Werte wurden bei 5-7-jährigen Kindern mit 175

¹ Auszug vorab aus der in Arbeit befindlichen AWMF-S2e-Leitlinie zu diesem Thema.^[15]

² „The serum levels in man after one oral dose of 430 µmol melatonin have been measured. The peak value, 620 nmol/l, was noted after 0.5 h and the melatonin concentration was still above the normal range at 24 h (2.1 nmol/l).“^[18]

pg/mL gemessen, die danach bis zur Pubertät abnehmen.[22] Waldhauser et al. (1988) beschrieben die Abhängigkeit der nächtlichen Melatoninkonzentrationen vom Alter und Pubertätsstadium bei 89 Kindern und Jugendlichen genauer:

„nocturnal serum melatonin levels fell from 210±35 pg/ml in the youngest age group (ages 1-5) to 133 ± 17 in children aged 5-11 years and to 46±4 in young adults. Nocturnal plasma concentrations of luteinising hormone measured at various stages of puberty tended to vary inversely with those of melatonin (r=-0.35).“[23]

Neben dem Alter[24] scheint auch das Geschlecht unabhängig vom BMI einen deutlichen Einfluss zu haben mit höheren Konzentrationen bei Frauen (AUC, Area Under Curve bei erwachsenen männlichen Probanden im Mittel bei 642 pg·h/mL, bei Frauen 937 pg·h/mL).

Gleichzeitig wird oral verabreichtes Melatonin relativ schlecht absorbiert und unterliegt einem sehr starken hepatischen First-Pass-Effekt, so dass die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe nicht retardierter Formulierungen nur zwischen 3 bis 15% liegt.

Maximale Konzentrationen werden im Ergebnis von 6 Studien nach oraler Gabe im Mittel nach 23 bis 49 Minuten erreicht, bei einem Retardpräparat nach 96 ± 48 Minuten (siehe Tab. 1 bei Lalanne et al.).[22] Die Halbwertszeit lag nach intravenöser Gabe bei 42 ± 9 Minuten, nach oraler Gabe bei 40-56 Minuten (bei einem Retardpräparat bei 306 ± 120 Minuten).[22]

Zusätzlich ist der abendliche Melatonineffekt von **0,5mg** umso besser, wenn die individuelle PCR (Phase Respond Curve) berücksichtigt wird – durch einen **optimalem Abstand der oralen Gabe**

a) von 5h vor der Bettzeit und/oder

b) von 3h vom DLMO (= Dim Light Melatonin Onset) und/oder

c) von 10 h vom Zeitpunkt des Schlaf-Mittelpunktes sowie

d) wenn für morgendliche Lichtexposition zur Suppression des Melatoninsystems gesorgt wird.³[26]

Hardeland hat darauf hingewiesen, dass eine Übersättigung der Melatoninrezeptoren bei der Dosierung in Bezug auf chronobiologische Effekte vermieden werden sollte.[31] Die publizierten Dosierungen sollten deshalb auch unter diesem Gesichtspunkt einer kritischen Einschätzung unterzogen werden. **Für das Resetting chronobiologischer Rhythmen inkl. der**

³ „We have observed that on average, the combination of afternoon melatonin and morning bright light are additive and produce the largest advances.[25]“[26] – „Although the DLMO is widely regarded as the most reliable circadian phase marker currently available,[27, 28] it is not yet readily accessible to the general public. Thus, when the timing of an individual’s DLMO is not known, PRCs that are plotted relative to the DLMO (...) must be translated to be relative to sleep times. For example, because the Lewy 0.5 mg PRC indicates that peak advances occur about 3 h before the DLMO (see curve fit in Fig. 11 in Ref. [29]) we previously administered **0.5 mg of melatonin 5 h before bedtime, assuming that there was 2 h between the individual’s DLMO and bedtime.**[25] However, there is variability in the DLMO-to-bedtime interval. In a large sample, we found that the mean DLMO-to-bedtime interval was 2.7 h, and the range varied from -0.3 to 5.8 h.[30] Indeed, 60% of the sample had a DLMO-to-bedtime interval outside of 2–3 h. Therefore, to increase the practicality of our PRCs, we have replotted them relative to sleep midpoint (Figs. 33 and 55). These PRCs show that **maximum advances occur when 0.5 mg is taken about 10 h before sleep midpoint** and when 3.0 mg of melatonin is taken about 11 h before sleep midpoint.“[26]

Schlafinduktion seien Plasmakonzentrationen von 0.1–1 nM ausreichend.⁴ Oxenkrug et al. (1990) fanden in postmortalen Pinealispräparaten von 77 Personen unterschiedlicher Altersgruppen, die zu unterschiedlichen Tageszeiten gestorben waren, eine relativ konstante Affinität von Melatonin-Rezeptoren von 58 pM (= 0,058nM).[32]
Lewy et al. zeigten, dass Zeitgeber-Funktionen bereits mit einer „**physiologischen Dosis**“ von **0,25 mg** modelliert werden konnten.[31, 33]

Aus pädiatrischer Sicht werden daraus nach dem derzeitigen Kenntnisstand folgende Dosierungsempfehlungen abgeleitet:

Sofern

- 1.** die Diagnose ADHS als gesichert gelten kann und differenzialdiagnostisch keine Hinweise für Schlafdeprivation, Eisenmangel, Anämie, Erkrankungen der Schilddrüse, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Postkontussionszustände u.a. vorliegen [34] SOWIE
- 2.** nach dem weitgehenden Ausschluss organisch bedingter Schlafstörungen wie z.B. häufiger Erkrankungen (obstruktive Schlafapnoe, Restless-Legs-Syndrom, siehe Tab. 2) und auch weniger häufiger aber komplett anders zu behandelnder Erkrankungen wie z.B. Narkolepsie sowie nach Ausschluss von anamnestischen und klinisch-neurologischen Hinweisen für einen Pinealistumor eine Indikation für eine Behandlung mit einer oralen Melatonin-Formulierung vorliegt, für die randomisierte Studien oder zumindest gut dokumentierte Fallserien vorliegen SOWIE
- 3.** Hinweise zur Schlafhygiene sowie an kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) orientierte Interventionen keinen Effekt hatten,⁵

sollte initial bei oraler Gabe eine möglichst geringe Dosis von 0,25 oder 0,5mg eines nichtretardierten Präparates etwa 3-5h vor dem Zubettgehen verabreicht werden. Auf potenzielle Interaktionen mit Medikamenten, die wie Melatonin auch über das Zytochrom P450 metabolisiert werden, sollte geachtet werden.[36]

⁴ Hardeland 2021: „In mammals, two G protein-coupled receptors (GPCRs), MT1 and MT2 [32,33], are decisive for most of the known receptor-mediated actions of melatonin. Details of their expression, modulation and downstream pathways have been published elsewhere [25,34–36]. Generally, the affinity of a receptor has to correspond to the physiological levels of the ligand, at best with a half-saturation in the range of moderately elevated ligand concentrations, to allow both up and downregulation according to ligand variations. As far as melatonin is transported to target cells via the blood stream, this means that half-saturation should be lower than maximum levels in blood plasma (≤ 1 nM). In fact, the pKi values for human MT1 and MT2 have been mostly found to be in the range of 10 and 9.5, respectively, with some differences between studies [37,38]. Therefore, resetting of circadian rhythms and circadian-related functions such as sleep requires blood plasma levels of melatonin in the range of 0.1–1 nM. For calculating doses, one has also to consider bioavailability, which is restricted by uptake (depending on administration route), metabolic destruction (especially elimination by hepatic first-pass metabolism), and distribution within the body. As a result of metabolic destruction and excretion, the half-life of normally dosed, orally administered immediate-release melatonin (1–3 mg) is in the circulation rather short and mostly found in the range of 20–30, sometimes 45 min [39,40]. However, clearance values depend on dose and also on route of administration. Longer half-lives were reported when the doses were elevated to 10 mg [41] or when other routes such as rectal or vaginal administration [42] were tested. To extend the presence of melatonin in the circulation, it is, of course, possible to use higher doses, however, at the expense of transient receptor oversaturation.“[31]

⁵ Glass et al. weisen aktuell darauf hin, dass bis zu 40% der Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter eine verhaltensbedingte Ursache haben und folglich mit verhaltensbezogenen Interventionen behandelt werden sollten.[35]

In der Studie von Ingeborg van Geijlswijk et al. 2010 [20] wurde im Zeitfenster von 18:00 bis 20:15 Uhr gezeigt, dass die geringste verwendete Dosis besser wirksam war, wenn diese mit etwas größerem zeitlichen Abstand vor dem Zubettgehen verabreicht wurde. Insofern entsprechen die o.g. pharmakokinetischen Herleitungen auch den in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen dokumentierten Beobachtungen.

Melatonin-Effekte können zum Teil bereits nach den ersten Gaben oder auch erst nach 3 Monaten gesehen werden (Wilhelmsen-Langeland et al. und Saxvig et al. 2013/2014).[37, 38] Deshalb sollten ärztliche Kontrollen und Dosisanpassungen mit Verminderung oder Erhöhung der Dosis bis zu 1-3-5 mg abends erst nach diesem Zeitraum in Betracht gezogen werden. Eine Behandlungszeit von 4 Wochen scheint zu kurz zu sein.[39]

Die abendliche Dosis von 3mg Melatonin wurde in der Untersuchung von Annette van Maanen et al. (2017) bei 10-jährigen Kindern mit DSPD und insomnischen Beschwerden als zu hoch eingeschätzt, da diese Dosis mit einer Zunahme von nächtlichen Wachperioden verbunden war, die sich nach einer Mitteilung von Smits (2016) nach Dosis-Senkung vermindern könnten.⁶

Bei Hinweisen für positive Melatonineffekte sollte nach 6 Monaten Behandlungsdauer ein Auslassversuch von mindestens 2 Wochen erfolgen, da gezeigt wurde, dass eine Washout-Zeit von einer Woche zu kurz zu sein scheint, um die Effekte externer Melatoningaben zu egalisieren (Eckerberg et al. 2012).[21]

Da Daten zu Langzeiteffekten fehlen und Hinweise für mögliche endokrine Nebenwirkungen vorliegen,[2, 3] sollte im Kindes- und Jugendalter in der Regel nicht länger als 6 (-12) Monate mit Melatonin behandelt werden. Nach dieser Zeit und mindestens zweiwöchigem Auslassversuch sollte die Indikation bei entsprechender Notwendigkeit erneut kritisch geprüft werden.[2]

Da diese geringe Dosierung derzeit nur über eine individuell zubereitete Rezeptur außerhalb der Zulassung möglich ist, kann alternativ dazu auch auf ein Retardpräparat ab 1mg Melatonin ausgewichen werden. Für das in Deutschland und in der Schweiz nur für Kinder mit Autismus-Spektrum-Störung oder Smith-Magenis-Syndrom ab dem 2.-18. Lebensjahr zugelassene Retardpräparat mit 1mg Melatonin wird durch den Hersteller empfohlen, dass die orale Gabe 30 bis 60 Minuten vor dem Schlafen erfolgen sollte.⁷ Es sollte berücksichtigt werden, dass diese Tabletten 8,32 mg Laktose pro Tablette enthalten; weitere ausführliche Hinweise für die Praxis sind in der EMA-Zulassung gelistet.⁸

⁶ „Surprisingly, although melatonin treatment had positive effects on all other sleep outcomes, wake after sleep onset increased during melatonin treatment. Previous studies either did not report about such effects or did not find any effects on wake after sleep onset.(...)“⁶ However, these studies did not involve treatment of children with melatonin. Current clinical experience at the Dutch Centre of Sleep–Wake Disorders and Chronobiology suggests that increased wake after sleep may disappear when melatonin dose is lowered (M.G. Smits, personal communication, April 26, 2016). When the dose is too high, response to melatonin treatment may be lost, due to slow melatonin metabolism, which might be associated with CYP1A2 polymorphisms.[40, 41] Consequently, recent recommendations for melatonin treatment in children¹³ are to start melatonin at a lower dose (ie, 1 mg) than the dose we used in the present study. Future studies are needed to investigate the possible relation between the dose of melatonin treatment and wake after sleep onset.“[10]

⁷https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3864/2019-07-04_AM-RL-XII_Melatonin_D-423_BAnz.pdf ,
<https://compendium.ch/product/1417864-slenyto-ret-tabl-1-mg> , Zugriff v. 20.09.2022

⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_de.pdf ,
Zugriff v. 20.09.2022

Verordnungsverhalten in Deutschland

Zur Häufigkeit von ADHS liegen in Deutschland folgende Daten vor:

„4,4 % der 3 bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen haben [nach Angabe der Eltern] eine derartige ADHS-Diagnose erhalten.“ (RKI 2018).⁹

Schlafstörungen sind bei 25-73% dieser Kinder ab dem 3. Lebensjahr erfasst worden.¹⁰[42]

Populationsbasierte Daten zum Gebrauch oder zur Verordnung von Melatonin bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland als Arzneimittel¹¹ oder als Nahrungsergänzungsmittel sind bisher nicht bekannt – bis auf Daten aus dem

„Kinder und Arzneimittel – Verordnungsreport 2022“ der Techniker-Krankenkasse (TKK) für Kinder bis zum vollendeten 11. Lebensjahr.¹²

Zwischen 2017 bis 2020 registrierte die TKK einen Anstieg der Melatonin-Verordnungen bei Kindern unter 12 Jahren um das 2,67-fache von 313 auf 837 Packungen mit Melatonin-Tabletten pro 100.000 Kinder < 12 Jahre (p. 34 des o.g. Reports). **Hochgerechnet auf Deutschland mit 9,6 Millionen Kindern < 12 Jahren¹³ würde das 80.345 ärztlich verordneten Packungen mit Melatonin-Tabletten im Jahr 2020 entsprechen.**

Die TKK hat „etwa 1,5 Millionen Versicherte im Alter von 0-11 Jahren“ (ebda., p. 7). Extrapoliert auf alle Kinder in Deutschland bis zum Alter < 12 Jahre (= 9,6 Millionen Kinder < 12 Jahre) wäre demnach bei mindestens 1,1% (25% von 4,4%) dieser Kinder mit Schlafstörungen bei ADHS zu rechnen. Wenn nur bei ca. 1% oder 10% dieser Kinder eine Indikation für eine Behandlung mit Melatonin angenommen würde, könnte man vermuten, dass *mindestens* bei etwa 0,011% bzw. 0,11% aller Kinder unter 12 Jahren in Deutschland Melatonin wegen Schlafstörungen bei ADHS ärztlich begründbar verordnet werden könnte (**0,011% bzw. 0,11% von 9,6 Millionen Kindern < 12 Jahre = 105.600 Kinder bzw. 1,056 Mio. Kinder**).

Im Kapitel „Schlafstörungen“ von Krause/Seifert im Arzneiverordnungs-Report 2022 (Hrsg. Ludwig/Mühlbauer/Seifert, Springer Nature, 2022, p. 543-552) wird für slenlyto® (Melatonin-Retardpräparat, seit 2018 für Kinder 2.-18. Lebensjahr zugelassen bei Insomnie im Zusammenhang mit Autismus oder dem seltenen Smith-Magenis-Syndrom) von 2020 bis 2021 ein Anstieg der verordneten Tagesdosen (= DDD) um 57,5% auf 5,5 Mio. DDD angegeben (Seite. 549). Für 2020 wäre damit von 3,492 Mio. DDD auszugehen.

⁹https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/Factsheets/JoHM_03_2018_ADHS_KiGGS-Welle2.pdf?__blob=publicationFile

¹⁰ „Sleep problems are even more common in children with ADHD symptoms, with their prevalence increasing to 25–73.3% of children with this disorder [6, 11, 15, 16]. These children present circadian rhythm sleep–wake disorders, sleep-related breathing disorders, delayed chronotype, narcolepsy [17], and insomnia, being the most common problem in children with ADHD (73.3%) [16].“ [42]

¹¹ Innerhalb des GBA-Zulassungsverfahrens für das Melatonin-Retardpräparat slenlyto® sind seitens des GBA, des IQWiG und der beteiligten Pharmafirma keine populationsbasierten Zahlen zu finden, beim BfArM, in der Gesundheitsberichterstattung des Bundes www.gbe-bund.de und in der wissenschaftlichen Datenbank PubMed auch nicht, auch nicht im „BARMER-Arzneimittelreport 2023“, Bd. 42. Relativ präzise Angaben liegen aus UK, Schweden, Norwegen und Dänemark vor.[43]

¹² <https://www.tkk.de/techniker/gesundheit-und-medizin/kinder-und-jugendliche/tkk-verordnungsreport-2022-2122562?tkcm=aas>, download v. 30.12.2023

¹³ <https://www-genesis.destatis.de>, Abruf v. 30.12.2023; Bevölkerung 0 bis einschließlich 11 Jahre, Stand v. 31.12.2022: 9.597.989 Kinder; Bevölkerungsstand Deutschland: 84.358.845 Personen.

Die TKK hat im Vergleich dazu für slentyto® als Teilmenge zu den o.g. TKK-Daten folgende Angaben veröffentlicht:

2018: 12 Packungen/100.000 Kinder < 12 Jahre,
2019: 368 Packungen/100.000 Kinder < 12 Jahre,
2020: 576 Packungen/100.000 Kinder < 12 Jahre.

In Bezug auf 9,6 Mio. Kinder < 12 Jahre entspricht das 55.296 Packungen á 60 oder 30 Retard-tabletten. Bei einer Tagesdosis von 1 Tbl./Tag könnte man demnach von 3.317.760 oder 1.658.880 Tabletten = DDD ausgehen. Da die Altersgruppen 12-18 Jahre und >18 Jahre in den TKK-Angaben nicht enthalten sind sowie da im Alter von 12-18 Jahren mit einer deutlichen Anzahl von Insomnien bei ADHS gerechnet werden kann, stellen die TKK-Zahlen auch bei Berücksichtigung der Angaben von Krause/Seifert 2022 eine realistisch wirkende Basis für weitergehende Einschätzungen für das Ordnungsverhalten in Bezug auf Kinder dar.

Internationaler Vergleich

In England wurde Melatonin im Jahr 2019 bei 49 von 1000 Kindern verordnet („prescribing rate“), wobei auch hier Schlafstörungen bei ADHS bzw. bei Autismus-Spektrum-Störungen (ASS) im Vordergrund standen.[43] In Schweden, Norwegen und Dänemark lag diese Rate zwischen **0,7-20/1.000** Kinder.[43]

Die Zahlen der TKK zu ärztlichen Verordnungen von Melatonin liegen mit 8,37 Packungen Melatonin/1000 Kinder im Alter < 12 Jahren im Bereich der niedrigeren Zahlen aus Schweden, Norwegen und Dänemark, zumal angenommen werden kann, dass pro Kind sicherlich mehrfach eine Packung á 60 bzw. 30 Tabletten mit 1mg bzw. 5mg¹⁴ verordnet wurde, wenn die Indikation einmal gestellt wurde und wenn sich Hinweise für die Wirksamkeit gezeigt haben. Falls pro Kind mindestens 2 Packungen verordnet wurden, würde sich eine Ordnungsrate von ca. 4/1.000 Kinder <12 Jahre ergeben.

Die in Abb. 1 enthaltenen Daten weisen darauf hin, dass es in England im Zeitraum zwischen 2013-2019 gelungen zu sein scheint, das ärztliche Ordnungsverhalten insofern zu beeinflussen, dass im Verlauf fast nur noch zugelassene Melatonin-Produkte verschrieben worden sind.

¹⁴ slentyto®: 1 Packung á 60 Tbl. 1mg bzw. 30 Tbl. 5mg Melatonin.

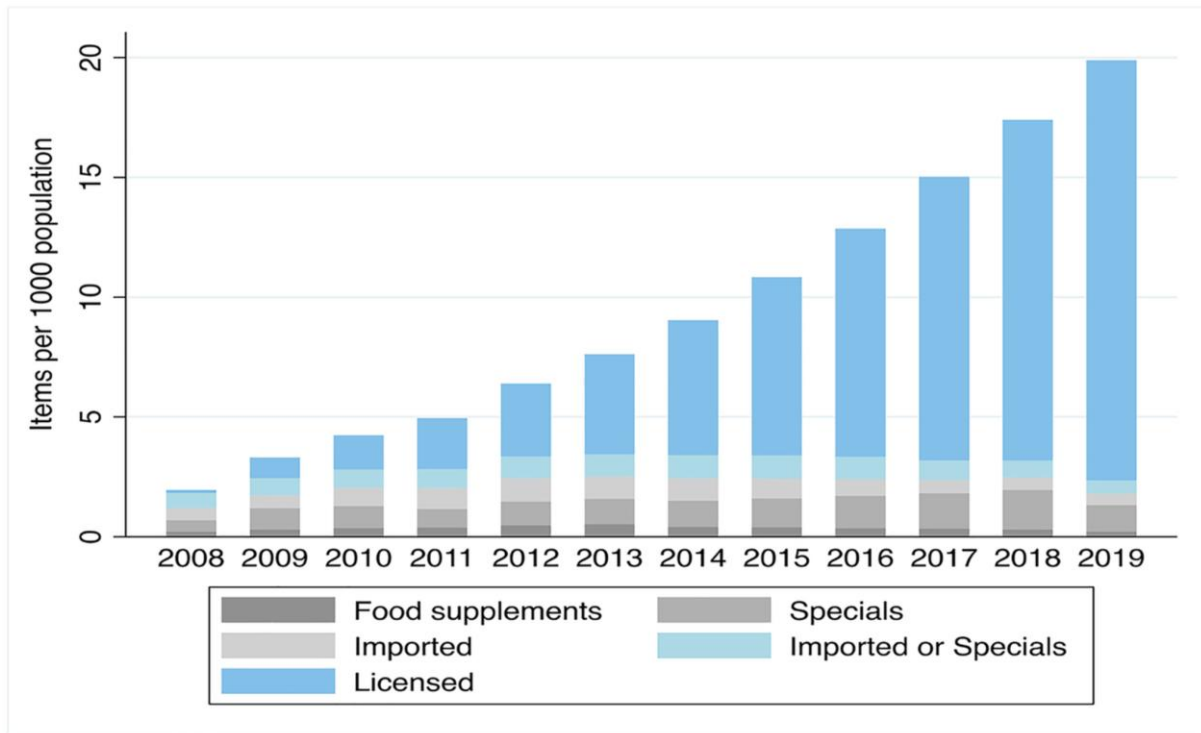


Abb. 1 Trends, geografische Unterschiede und Faktoren im Zusammenhang mit der Verschreibung von Melatonin in Allgemeinpraxen in England: Eine Analyse auf Praxisebene („Trends, geographical variation and factors associated with melatonin prescribing in general practices in England: A practice-level analysis.“) Aus: Wan et al. 2022.[43]

Tab. 1 RCTs zum Thema Melatonin bei Schlafstörungen und ADHS im Kindes- und Jugendalter

Autor, Jahr	Diagnose	N, Alter	Parameter	Dosis	Ergebnisse	Fazit
Weiss 2006 [6]	ADHS, Einschlafstörung*	N = 19 6-14 J.	Schlafstagebuch, Aktigrafie, Conners Attention Deficit Scale,** mittlere SOL (10 Tage; mSOL), SOL-Variabilität von Nacht zu Nacht (SOL-Variab.) TST	5mg, 10 Tage vs. Placebo, Crossover nach 5 Tagen Washout; vorher Instruktionen zur Schlafhygiene, deren Effekt innerhalb von 10 Tagen auch gemessen wurde	mSOL↓ SOL-Variab.↓ Melatonin stärker wirksam als Instruktionen zur Schlafhygiene; Keine Verbesserung der ADHS-Symptomatik am Tage	5mg Melatonin waren stärker wirksam als Instruktionen zur Schlafhygiene. Die ADHS-Symptome am Tage verbesserten sich nicht.
van der Heijden 2007 [7]	Insomnie + ADHS, ohne Begleitmedikation	N = 105 6-12 J. doppeltblind, plazebo-kontrolliert	SO, DLMO, TST***	3 oder 6 mg für 4 Wo. in Abhängigkeit vom Körpergewicht	Verum vs. Placebo: SO um 26,9± 47.8 Min. verkürzt (<0.0001), TST um 19,8±61.9 Min. verlängert (p=0,01), DLMO verbessert (p<0.0001). Keine Effekte auf Lebensqualität, kognitive Leistung und Verhalten.	Wirksam auf Schlafparameter, keine Nebenwirkungen, keine Wirkung auf tagsüber messbare ADHS-Parameter
Moham-madi 2012[11]	ADHS behandelt mit 1mg/kg Methylphenydat + leichter Einschlafstörung (SO initial mit 21 bzw. 23 Min. nur minimal über dem Grenzwert von 20 Min.)	N = 50 7-12 J. (26 Verum, 24 Placebo)	ADHD Rating Scale (18 Items lt. DSM-IV), SDSC (Sleep Disturbance Scale for Children, 27 Items)[44] ausgefüllt durch die Mutter zum Zeitpunkt 0, 2, 4, 8 Wochen nach Therapiebeginn	3mg Melatonin Kapseln, NutriCenturi, Canada (Körpergewicht <30kg) oder 6mg Melatonin (KG>30kg) in Kombination mit 1mg/kg Methylphenidat (Ritalin) vs. Placebo+Ritalin	SO ↓ von 23,15 auf 17,96 Min. (p = 0,267, n.s.), TST↑ von 8.00 auf 8.51h (p=0,197, n.s.)	Nur auf der Grundlage von subjektiven Fragebogendaten bei leichter Insomnie kein Nachweis signifikanter Effekte
van Maanen 2017 [10]	Insomnie, in der Melatonin-Gruppe 4 ADHS, 2 ASS; in der Placebo-Gruppe 6 ADHS, 1 ASS; in der Gruppe mit Lichttherapie 8 ADHS, 1 ASS, 2 mit ADHS+ASS	N = 84 in 3 Gruppen: N = 26 Melatonin (17♂), N = 28 Placebo, N = 30 Licht; 10±1,5 J., 61%♂	Schlaflatenz (SL), Sleep Onset (SO), Total Sleep Time (TST), abendlicher Melatoninanstieg (dim light melatonin onset, DLMO), „Chronic sleep reduction“	3mg, 19:00 Uhr; Tagebuch, Fragebogen CSRQ# Aktigrafie, DLMO, Licht , 30 Min. morgens zw. 06:00-08:00, 8000 Lux, blaugrün, Peak 520nm	Melatonin: Verbesserung der 5 Parameter SOL, SO, TST, DLMO, Schlafeffizienz; jedoch „Aufwachen nach SO“↑ Licht: Nur 2 von 5 Parametern gebessert: SO, TST	3mg Melatonin stärker wirksam als 30 Min. morgendliche Lichttherapie###

*) ADHS diagnostiziert mit 2 validierten diagnostischen Instrumentarien und der definitiven Klassifikation durch zuständige KlinikerInnen: Diagnostic Interview Schedule for Children IV (Shaffer et al. 2002) und Report der Lehrer und Eltern via Child Symptom Inventories (Gadow & Sprafkin 1997).[45, 46] Definition der Einschlafstörung (in der Publikation als „Insomnie“ bezeichnet): mittlere Einschlaflatenz (SOL, Sleep Onset Latency) > 60 Minuten innerhalb von 10 Tagen, gemäß Schlafstagebuch, ausgefüllt durch die Eltern.[6]

***) CADS-P = Conners Attention Deficit Scale Pädiatrie (Conners 1997)[47]

***) SO = Sleep Onset, SOL = Sleep Onset Latency, TST = Total Sleep Time, DLMO = Dim Light Melatonin Onset, ASS = Autismus-Spektrum-Störung

#) CSRQ = Chronic Sleep Reduction Questionnaire, mit 23 Merkmalen[48, 49]

###) Nebenwirkungen: 1 Abbruch (Kopfweh, Gelenkschmerzen, Stimmungsschwankungen ab Beginn der Melatonin-Behandlung); Aufwachen nach SO↑: Dosis zu hoch?!

Tab. 2 Häufigkeit von ausgewählten organischen und nichtorganischen Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit bzw. ohne ADHS

Diagnose	2.-18. Lebensjahr ohne ADHS	2.-18. Lj. mit ADHS
F51.0 Insomnie*	1,2% bei 14-15-jährigen ohne chron. Schlafmangel, 26,4% bei chron. Schlafmangel, (Punktprävalenz chron. Schlafmangel bei 14-15-jährigen in Deutschland 12,5% (Jungen 18,0%, Mädchen 7,8%)[50]	36% Insomnie und DSPD 25% Ein- und Durchschlafstörung (N=392, Alter 5-13 Jahre)[51]
G47.2 Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus (DSPD, delayed sleep phase disorder)	1,4% bei 14-15-jährigen ohne chron. Schlafmangel, 11,8% bei chron. Schlafmangel [50]	
G25.81 Restless-Legs-Syndrom**	1,9-3,6% [52] 3,2-9,6% im Alter von 14-15 Jahren in Deutschland [50]	11-23 % [53]; 11-42,9% [54] „stronge co-occurrence between RLS and ADHD“[54]
GM47.31 Obstruktive Schlafapnoe (OSA),*** vorwiegend infolge adenoider Vegetationen und/oder Tonsillenhyperplasie	OSA 1-5,7% polysomnografisch gesichert [55] Schnarchen 1,5-27,6% [55]; ständiges oder gelegentliches nächtliches Schnarchen im Alter von 1-6 Jahren 9,2% bzw. 38,9%; bei Down-Syndrom 21,2% bzw. 46,7%	OSA bei 20-30% [56] bzw. bei 25-57% [57] mit abnehmender Häufigkeit nach Adenotonsillotomie [57]
G47.4 Narkolepsie	Inzidenz 1,1 bzw. 0,1-1,0/ 100.000 Kinder im Alter von 4-19 Jahren (mit bzw. ohne Pandemrix-Impfung im 2. Jahr nach der Impfung, Norwegen 2009-2010)[58] Inzidenz 0,79/100.000 Personen ab 18. Lebensjahr in Deutschland, 2018; Prävalenz 17,88% [59]	25% der Patienten mit Narkolepsie weisen ein ADHS auf , bei Narkolepsie Typ 2 46% [60]

*) Definition: „Akute Insomnie (Kurzzeit-Insomnie): Ungenügende Dauer und/oder Qualität des Schlafs für einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen. Chronische Insomnie: Ungenügende Dauer und/oder Qualität des Schlafs für einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten“. Erforderliche Basisdiagnostik: Strukturierte ärztl. Anamnese, Selbstbeurteilung (validierte Fragebögen wie z.B. Kinderschlafcomic ab 5. Lebensjahr, Sleep Self Report 7-12 Jahre, Schlafinventar für Kinder und Jugendliche 8-11 Jahre, Epworth Sleepiness Scale), Fremdbeurteilung (validierte Fragebögen wie z.B. Pediatric Sleep Questionnaire PSD-DE 2.-18 Lebensjahr)[61], Blutbild, Eisenspiegel im Blut [4, 52, 62-65]

**) Diagnostisches Vorgehen im Kindes- und Jugendalter siehe Heidbreder et al. 2022 [52] mit Hinweis auf den klinischen Immobilisationstest (SCIT, suggested clinical immobilisation test)[66] und auf Eisensubstitution als medikamentöse Therapie der ersten Wahl im Kindes- und Jugendalter.[52] Für Kinder und Jugendliche wurde in Deutschland ein validierter Fragebogen zur Erfassung von RLS-Symptomen entwickelt.[67]

***) Diagnostisches Vorgehen bei Schnarchen im Kindesalter sowie medikamentöse Therapie siehe Urschitz et al. 2013 [68, 69]

Literatur

[1] Kirchhoff F, Paditz E, Erler T, Kerzel S, Eichholz S, Schlarb A, Schneider B: Einsatz von Melatonin bei Kindern mit Schlafstörungen - Stellungnahme der Arbeitsgruppe Pädiatrie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM). In: Erler T, Paditz E, editors. Zeit Alter Schlaf Aktuelle Kinderschlafmedizin 2018. Dresden: kleanthes; 2018. p. 68-82.

[2] Paditz E: Melatonin bei Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter. Monatsschrift Kinderheilkunde, online 13112023 2023.

[3] Paditz E, Renner B, Bauer M: Melatoninstoffwechsel im Kindes- und Jugendalter. In: Schneider B, Aschmann-Mühlhans D, editors. Aktuelle Kinderschlafmedizin 2023. Dresden: kleanthes; 2023. p. 40-62.

[4] Leung W, Singh I, McWilliams S, Stockler S, Ipsiroglu OS: Iron deficiency and sleep - A scoping review. Sleep Med Rev 2020;51:101274.

[5] Paditz E, Hahn G: Schlafstörungen infolge von Pinealstumoren im Kindes- und Jugendalter. In: Schneider B, Aschmann-Mühlhans D, editors. Aktuelle Kinderschlafmedizin 2023. Dresden: kleanthes; 2023. p. 63-80.

[6] 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;45:512-519.

[7] 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;46:233-241.

[8] Anand S, Tong H, Besag FMC, Chan EW, Cortese S, Wong ICK: Safety, Tolerability and Efficacy of Drugs for Treating Behavioural Insomnia in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review with Methodological Quality Assessment. Paediatric drugs 2017;19:235-250.

[9] Chaulagain A, Lyhmann I, Halmøy A, Widding-Havneraas T, Nytingnes O, Bjelland I, Mykletun A: A systematic meta-review of systematic reviews on attention deficit hyperactivity disorder. European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists 2023;66:e90.

[10] 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.

[11] Mohammadi MR, Mostafavi SA, Keshavarz SA, Eshraghian MR, Hosseinzadeh P, Hosseinzadeh-Attar MJ, Kooshesh SM, Chamari M, Akhondzadeh S: Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. Iranian journal of psychiatry 2012;7:87-92.

[12] 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;16:86-92.

[13] 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;42:1286-1293.

[14] Checa-Ros A, Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Viejo-Boyano I, Chacín M, Bermúdez V, D'Marco L: Low Doses of Melatonin to Improve Sleep in Children with ADHD: An Open-Label Trial. *Children (Basel, Switzerland)* 2023;10.

[15] Paditz E, Kirchhoff F, Quante M, Rohrer T, Erler T, Schlarb A, Ipsiroglu O, Rona Z, Dück A, Cajochen C, Datta A, Fölster-Holst R (angefragt), Landgraf M, Renner B, Antonic M, Waldmann W, Kerzel S, Wiater A, Hahn G, Schneider B, Hödlmoser (externe Gutachterin) K, Bauer (externer Gutachter) M, Hardeland (externer Experte) R: Indikationen für Melatonin als schlafförderndes Mittel bei Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter. S2e-Leitlinie AWMF Nr 063-005 (Anmeldung v 03.09.2022).

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

[17] Palm L, Blennow G, Wetterberg L: Correction of non-24-hour sleep/wake cycle by melatonin in a blind retarded boy. *Annals of neurology* 1991;29:336-339.

[18] Wetterberg L, Eriksson O, Friberg Y, Vangbo B: A simplified radioimmunoassay for melatonin and its application to biological fluids. Preliminary observations on the half-life of plasma melatonin in man. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 1978;86:169-177.

[19] Jan JE, O'Donnell ME: Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. *Journal of pineal research* 1996;21:193-199.

[20] 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;212:379-391.

[21] 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;29:1239-1248.

[22] Lalanne S, Fougerou-Leurent C, Anderson GM, Schroder CM, Nir T, Chokron S, Delorme R, Claustrat B, Bellissant E, Kermarrec S, Franco P, Denis L, Tordjman S: Melatonin: From Pharmacokinetics to Clinical Use in Autism Spectrum Disorder. *International journal of molecular sciences* 2021;22.

- [23] Waldhauser F, Weiszenbacher G, Frisch H, Zeitlhuber U, Waldhauser M, Wurtman RJ: Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet* 1984;1:362-365.
- [24] Mayo JC, Aguado A, Cernuda-Cernuda R, Álvarez-Artime A, Cepas V, Quirós-González I, Hevia D, Sáinz RM: Melatonin Uptake by Cells: An Answer to Its Relationship with Glucose? *Molecules* (Basel, Switzerland) 2018;23.
- [25] Revell VL, Burgess HJ, Gazda CJ, Smith MR, Fogg LF, Eastman CI: Advancing human circadian rhythms with afternoon melatonin and morning intermittent bright light. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91:54-59.
- [26] Burgess HJ, Revell VL, Molina TA, Eastman CI: Human phase response curves to three days of daily melatonin: 0.5 mg versus 3.0 mg. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010;95:3325-3331.
- [27] Lewy AJ, Cutler NL, Sack RL: The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. *Journal of biological rhythms* 1999;14:227-236.
- [28] Klerman EB, Gershengorn HB, Duffy JF, Kronauer RE: Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *Journal of biological rhythms* 2002;17:181-193.
- [29] Revell VL, Eastman CI: How to trick mother nature into letting you fly around or stay up all night. *Journal of biological rhythms* 2005;20:353-365.
- [30] Burgess HJ, Fogg LF: Individual differences in the amount and timing of salivary melatonin secretion. *PLoS one* 2008;3:e3055.
- [31] Hardeland R: Divergent Importance of Chronobiological Considerations in High- and Low-dose Melatonin Therapies. *Diseases* (Basel, Switzerland) 2021;9.
- [32] Oxenkrug GF, Anderson GF, Dragovic L, Blaivas M, Riederer P: Circadian rhythms of human pineal melatonin, related indoles, and beta adrenoreceptors: post-mortem evaluation. *Journal of pineal research* 1990;9:1-11.
- [33] Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL: Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiology international* 1992;9:380-392.
- [34] Sadek J: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Misdiagnosis: Why Medical Evaluation Should Be a Part of ADHD Assessment. *Brain Sci* 2023;13.
- [35] Glass A, Attrill C, Magee C, Blunden S: Factors associated with melatonin use in child sleep disturbance: A survey of Australian parents. *Sleep medicine* 2023;107:330-337.

- [36] Facciola G, Hidestrand M, von Bahr C, Tybring G: Cytochrome P450 isoforms involved in melatonin metabolism in human liver microsomes. *European journal of clinical pharmacology* 2001;56:881-888.
- [37] Wilhelmsen-Langeland A, Saxvig IW, Pallesen S, Nordhus IH, Vedaa O, Lundervold AJ, Bjorvatn B: 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;28:306-321.
- [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;31:72-86.
- [39] van Maanen A, Meijer AM, Smits MG, Oort FJ: Termination of short term melatonin treatment in children with delayed Dim Light Melatonin Onset: effects on sleep, health, behavior problems, and parenting stress. *Sleep medicine* 2011;12:875-879.
- [40] Braam W, van Geijlswijk I, Keijzer H, Smits MG, Didden R, Curfs LM: Loss of response to melatonin treatment is associated with slow melatonin metabolism. *Journal of intellectual disability research : JIDR* 2010;54:547-555.
- [41] Braam W, Keijzer H, Struijker Boudier H, Didden R, Smits M, Curfs L: CYP1A2 polymorphisms in slow melatonin metabolisers: a possible relationship with autism spectrum disorder? *Journal of intellectual disability research : JIDR* 2013;57:993-1000.
- [42] González-Safont L, Rebagliato M, Arregi A, Carrasco P, Guxens M, Vegas O, Julvez J, Estarlich M: Sleep problems at ages 8-9 and ADHD symptoms at ages 10-11: evidence in three cohorts from INMA study. *European journal of pediatrics* 2023;182:5211-5222.
- [43] Wan M, Begum R, Rashed AN: Trends, geographical variation and factors associated with melatonin prescribing in general practices in England: A practice-level analysis. *British journal of clinical pharmacology* 2022;88:2430-2436.
- [44] Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, Giannotti F: The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *Journal of sleep research* 1996;5:251-261.
- [45] Shaffer D, Fisher P, Lucas CP, Dulcan MK, Schwab-Stone ME: NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version IV (NIMH DISC-IV): description, differences from previous versions, and reliability of some common diagnoses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000;39:28-38.
- [46] Gadow K, Sprafkin J: Early childhood symptom inventory-4 norms manual. Stony Brook, NY: Checkmate Plus 1997.

[47] Conners CK: Conners ADHD/DSM-IV Scales for Parents and Teachers. Technical Manual. New York: Multi-Health Systems; 1997.

[48] Dewald JF, Short MA, Gradisar M, Oort FJ, Meijer AM: The Chronic Sleep Reduction Questionnaire (CSRQ): a cross-cultural comparison and validation in Dutch and Australian adolescents. *Journal of sleep research* 2012;21:584-594.

[49] Meijer AM: Chronic sleep reduction, functioning at school and school achievement in preadolescents. *Journal of sleep research* 2008;17:395-405.

[50] Paschke K, Laurenz L, Thomasius R: Chronischer Schlafmangel im Kindes- und Jugendalter. Punktprävalenz, psychosoziale Merkmale und Schlafindizes einer repräsentativen Stichprobe. *Deutsches Arzteblatt international* 2020;117:661-667.

[51] Sciberras E, Hiscock H, Cortese S, Becker SP, Fernando JW, Mulraney M: Variation in sleep profiles in children with ADHD and associated clinical characteristics. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2023;64:1462-1469.

[52] Heidbreder A, Trenkwalder C, Bachmann CG, Bartl M, Fulda S, Habersack L, Maihöfer C, Mathis J, Muntean L, Schneider B, Stefani A, Paulus J, Young P: Restless Legs-Syndrom, AWMF-S2k Leitlinie Nr. 030/081, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM): https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-081_S2k_Restless-Legs-Syndrom_2022-09.pdf. 2022.

[53] Srifuengfung M, Bussaratid S, Ratta-Apha W, Sanguanpanich N, Hosiri T: Restless legs syndrome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence, mimic conditions, risk factors, and association with functional impairment. *Sleep medicine* 2020;73:117-124.

[54] Migueis DP, Lopes MC, Casella E, Soares PV, Soster L, Spruyt K: Attention deficit hyperactivity disorder and restless leg syndrome across the lifespan: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2023;69:101770.

[55] Becke-Jakob K, Badelt GG, Ch., Deitmer T, Eich CB, Höhne C, Stuck BA, Wiater A: AWMF-S1-Leitlinie Obstruktive Schlafapnoe im Rahmen von Tonsillen Chirurgie mit oder ohne Adenotomie bei Kindern - perioperatives Management. https://registerawmf.org/assets/guidelines/001-041_S1_Obstruktive-Schlafapnoe-Tonsillen Chirurgie-Adenotomie_Kinder-perioperatives-Management_2021-01pdf 2020.

[56] Youssef NA, Ege M, Angly SS, Strauss JL, Marx CE: Is obstructive sleep apnea associated with ADHD? *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 2011;23:213-224.

[57] Sedky K, Bennett DS, Carvalho KS: Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2014;18:349-356.

[58] Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, Bronder KH, Midtlyng E, Kamaleri Y, Storsaeter J: Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep medicine* 2013;14:867-871.

[59] Kallweit U, Nilius G, Trümper D, Vogelmann T, Schubert T: Prevalence, incidence, and health care utilization of patients with narcolepsy: a population-representative study. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2022;18:1531-1537.

[60] Ren J, Zhao X, Su C, Li X, Zhou J: ADHD in narcolepsy: A closer look at prevalence and ties. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2024;156:105471.

[61] Prehn-Kristensen A, Schlarb A, Alfer D, Dück A, Frölich J, Göder R, Kirchhoff F, Schneider B, Schwerdtle B: AWMF-S1-Leitlinie Nichtorganische Schlafstörungen (F51) im Kindes- und Jugendalter. https://registerawmforg/assets/guidelines/028-012l_S1_Nicht-organische-Schlafstoerungen_2022-01pdf 2021.

[62] Zeng P, Wang T, Zhang L, Guo F: Exploring the causes of augmentation in restless legs syndrome. *Frontiers in neurology* 2023;14:1160112.

[63] Trenkwalder C, Högl B, Benes H, Kohnen R: Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep medicine* 2008;9:572-574.

[64] Trotti LM, Becker LA: Iron for the treatment of restless legs syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;1:Cd007834.

[65] Silvestri R: Sleep and ADHD: A complex and bidirectional relationship. *Sleep Med Rev* 2022;63:101643.

[66] Ipsiroglu OS, Beyzaei N, Berger M, Wagner AL, Dhalla S, Garden J, Stockler S: "Emplotted Narratives" and Structured "Behavioral Observations" Supporting the Diagnosis of Willis-Ekbom Disease/Restless Legs Syndrome in Children with Neurodevelopmental Conditions. *CNS neuroscience & therapeutics* 2016;22:894-905.

[67] Schomöller A, Weis K, von Barby R, Hübler A, Mayer F, Eler T: Restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Somnologie* 2019;23:104-108.

[68] Urschitz MS, Poets CF, Stuck BA, Wiater A: Schnarchen bei Kindern. Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen *Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde* 2013;4:347-350.

[69] Urschitz MS: Medikamentöse Behandlung von Atmungsstörungen bei adenotonsillärer Hyperplasie. *Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde* 2013;161:843-846.