

8. August 2024

Melatoninhaltige Nahrungsergänzungsmittel: BfR weist auf mögliche Gesundheitsrisiken hin

Melatonin ist ein körpereigenes Hormon, das unter anderem an der Steuerung des menschlichen Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt ist und in einem von Mensch zu Mensch unterschiedlichen Rhythmus in Abhängigkeit von Chronotyp, Alter und Entwicklungsphase gebildet wird. Zur zeitlich begrenzten Behandlung von Schlafstörungen ist Melatonin als Wirkstoff in bestimmten Arzneimitteln, die ärztlich verordnet werden müssen, bei Personen ab 55 Jahren sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, sofern Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren, zugelassen.

In den letzten Jahren werden Nahrungsergänzungsmittel (NEM) mit dem Inhaltsstoff Melatonin intensiv von Herstellern als vermeintlich unbedenkliche Einschlafhilfe vermarktet. Sie sind in Drogerien, Apotheken sowie im Online-Handel in verschiedenen Darreichungsformen (Kapseln, Tropfen, Spray, Pulver oder Gummidrops) erhältlich. Datenbank-Recherchen zeigen, dass das Produktspektrum der im Handel erhältlichen melatoninhaltigen NEM zugenommen hat, insbesondere seit dem Jahr 2020. Bei einem Teil der auf dem Markt erhältlichen NEM entspricht oder übersteigt die empfohlene Tagesdosis an Melatonin die übliche Dosierung zugelassener melatoninhaltiger Arzneimittel.

NEM sind Lebensmittel, die dazu bestimmt sind, die allgemeine Ernährung zu ergänzen. Sie unterliegen daher im Gegensatz zu Arzneimitteln keiner Zulassungspflicht und werden somit nicht auf ihre Wirksamkeit, Sicherheit oder Verträglichkeit geprüft. Während die Einnahme von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Melatonin unter ärztlicher Kontrolle erfolgt, ist davon auszugehen, dass Personen mit Ein- oder Durchschlafproblemen melatoninhaltige NEM auch langfristig unkontrolliert einnehmen. Gesundheitliche Risiken, die mit der Einnahme melatoninhaltiger NEM – insbesondere bei Langzeitanwendung – verbunden sein könnten, wurden bisher nur unzureichend untersucht. Die momentan verfügbaren wissenschaftlichen Daten zur Verwendung von Melatonin sprechen nach Ansicht des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) gegen eine unkritische, unkontrollierte Einnahme melatoninhaltiger NEM, vor allem über einen längeren Zeitraum.

Kinder und Jugendliche, Schwangere, Stillende und Frauen mit Kinderwunsch, Personen mit Einschränkungen der Leber- und/oder der Nierenfunktion sowie Personen, die an einer Autoimmunerkrankung oder Epilepsie leiden, gehören zu den Personengruppen, die aus

Sicht des BfR von einer unkontrollierten Einnahme melatoninhaltiger NEM ausgenommen werden sollten. Personen, die ein erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes haben, wird eine ärztliche Beratung vor bzw. Kontrolle während der Verwendung melatoninhaltiger NEM empfohlen. Zudem können bestimmte Personen oral aufgenommenes Melatonin vergleichsweise langsam abbauen, dies hängt mit dem Lebensalter und individuellen genetischen Merkmalen zusammen. Dadurch kann es bei einigen Personen zeit- und dosisabhängig zu – zum Teil unerwarteten – länger andauernd überhöhten Spiegeln von Melatonin im Körper kommen. Daher sollten auch erwachsene Verbraucherinnen und Verbraucher, die im Allgemeinen gesund sind, melatoninhaltige NEM nicht unkontrolliert, insbesondere nicht regelmäßig über einen längeren Zeitraum, einnehmen.

Aus den vorhandenen Studien geht hervor, dass bereits vergleichsweise niedrige Melatonin-Dosierungen (1 Milligramm pro Tag und weniger) unerwünschte gesundheitliche Effekte haben können. Zu den häufig beobachteten unerwünschten Wirkungen nach Einnahme von Melatonin durch gesunde Erwachsene gehörten Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, verringerte Aufmerksamkeit, verlängerte Reaktionszeit, Blutdruckabfall, Reduktion der Körpertemperatur, Albträume, Kraftlosigkeit, morgendliche Benommenheit und Gangunsicherheit. Die schlaffördernde Wirkung von Melatonin hielt teilweise bis in den Folgetag nach der letzten Einnahme hinein an, was unter anderem die Teilnahme am Straßenverkehr oder die Befähigung, bestimmte Maschinen/Geräte zu bedienen, beeinträchtigen kann.

Untersuchungen an Erwachsenen weisen darauf hin, dass eine einmalige Einnahme von Melatonin in geringen Dosierungen zudem die Konzentration des Wachstumshormons GH (0,5 mg) bzw. den Blutzuckerspiegel (1 mg oder 4 mg Melatonin) akut beeinflussen kann. Ob damit bei langfristiger Einnahme das Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen erhöht wird oder Längenwachstumsveränderungen bei Kindern und Jugendlichen auftreten könnten, ist momentan ungewiss und erfordert weitere Untersuchungen. Zudem ist unklar, inwiefern oral zugeführtes Melatonin einen Einfluss auf die individuelle hormonelle bzw. pubertäre Entwicklung haben könnte.

Darüber hinaus weist das BfR darauf hin, dass bei paralleler Einnahme von Melatonin und bestimmten Arzneistoffen, unter anderem bei bestimmten blutdrucksenkenden Mitteln und Gerinnungshemmern, Interaktionen auftreten können, die im Einzelfall die Wirkung der betreffenden Arzneimittel bzw. des Melatonins beeinflussen könnten.

Dem BfR liegen derzeit keine konkreten Daten, z. B. aus Verbraucherbefragungen, zu gegenwärtigen Einnahmegewohnheiten melatoninhaltiger NEM vor.

1 Gegenstand der Bewertung

Angesichts einer in der letzten Zeit gestiegenen Vermarktung von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) mit Melatonin und Fragen, die sich im Hinblick auf die Anwendung von § 5 Abs. 2 Nr. 1 LFGB¹ für die Risikobewertung melatoninhaltiger Produkte ergeben, hat sich das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) mit den folgenden Aspekten der toxikologischen Risikobewertung melatoninhaltiger NEM beschäftigt:

1. Mit der Beantwortung der Frage, ob sich ein toxikologischer Beurteilungswert (wie etwa ein ARfD²-Wert oder ADI³-Wert) für Melatonin ableiten lässt, bis zu dem nach derzeitigem Wissenstand keine gesundheitlich bedenklichen Effekte für die Allgemeinbevölkerung zu erwarten sind;
2. Mit einer gesundheitlichen Bewertung möglicher unerwünschter Wirkungen bei der Überschreitung des ADI-Wertes.

Des Weiteren hat sich das BfR angesichts einer vermehrten Anzahl von Anzeigen aus dem Jahr 2021 nach §5 der Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel (NemV)⁴ zu melatoninhaltigen NEM, die teilweise eine hohe Dosierung (3 Milligramm (mg) Melatonin als Tagesdosis) sowie die Kombination von Melatonin und L-Tryptophan in einem Präparat enthielten, auch mit diesen Aspekten im Rahmen seiner gesundheitlichen Risikobewertung befasst.

2 Ergebnis

Als endogenes Hormon ist Melatonin beim Menschen und anderen Säugetieren an der physiologischen Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus sowie auch an anderen physiologischen Funktionen beteiligt, die ebenfalls einer zirkadianen Rhythmik unterliegen, wie der Regulierung der Körpertemperatur, des Blutdrucks, der Glukose-Homöostase, oder der Sekretion anderer endogener Hormone.

Melatonin kann zwar natürlicherweise in geringen Mengen in bestimmten Lebensmitteln – insbesondere pflanzlichen Ursprungs – vorkommen. Die in Studien ermittelten Werte der Melatonin-Gehalte in (unverarbeiteten) Lebensmitteln variieren jedoch stark. Verlässliche aktuelle Daten, auf deren Basis eine akute oder chronische „Hintergrundaufnahme“ der Bevölkerung an Melatonin als natürlicher Bestandteil herkömmlicher (unverarbeiteter) Lebensmittel geschätzt werden könnte, liegen dem BfR derzeit nicht vor, auch nicht aus *Total-Diet*-Untersuchungen. Insbesondere kann aus Sicht des BfR aus der angenommenen Unbedenklichkeit des z. T. gelegentlichen Verzehrs bestimmter Lebensmittel, die Melatonin in stark schwankenden Mengen enthalten könnten, nicht auf die allgemeine Unbedenklichkeit der Zufuhr über NEM geschlossen werden.

¹ Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch 1) 2) 3) (Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch - LFGB); § 5 Verbote zum Schutz der Gesundheit: (2) *Es ist ferner verboten, Stoffe, die keine Lebensmittel sind und deren Verzehr gesundheitsschädlich im Sinne des Artikels 14 Absatz 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 ist, als Lebensmittel in den Verkehr zu bringen.*

² ARfD = akute Referenzdosis

³ ADI = „Acceptable Daily Intake“, duldbare tägliche Aufnahmemenge

⁴ Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV), § 5 Anzeige:

(1) *Wer ein Nahrungsergänzungsmittel als Hersteller oder Einführer in den Verkehr bringen will, hat dies spätestens beim ersten Inverkehrbringen dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit ... anzuzeigen.*

Melatonin wird als Wirkstoff in bestimmten verschreibungspflichtigen Arzneimitteln verwendet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Zulassung dieser Arzneimittel in der EU an klare Indikationen geknüpft ist, die insbesondere die zu behandelnden Patientengruppen (in Bezug auf das Alter und die zugrundeliegende Symptomatik) oder Beschränkungen hinsichtlich der Dauer der Anwendung umfassen. Auch kann vorausgesetzt werden, dass die Verschreibung von melatoninhaltigen Arzneimitteln in Verbindung mit einer ärztlichen Konsultation bzw. einer ärztlichen Überwachung erfolgt und dass in diesem Rahmen eine gesundheitliche Nutzen-Risiko-Abwägung durch die/den behandelnde(n) Ärztin/Arzt zugrunde gelegt wird, wonach ggf. auch mögliche gesundheitlich unerwünschte Effekte von Melatonin in Kauf genommen werden. Aus der Verwendung bestimmter Dosierungen von Melatonin über Arzneimittel kann daher nicht prinzipiell geschlussfolgert werden, dass keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen bei diesen Dosierungen im Rahmen der Verwendung als NEM bei Verbraucherinnen und Verbrauchern auftreten können.

Die Stellungnahme des BfR konzentriert sich folglich auf die gesundheitliche Risikobewertung (nicht Nutzenbewertung) von Melatonin in NEM.

Bereits hinsichtlich der Kinetik des endogen im menschlichen Körper produzierten Melatonins bestehen **interindividuelle Unterschiede**. Diese Variabilität betrifft den Zeitpunkt des Anstiegs der endogenen Melatoninsekretion im Tagesverlauf sowie die Höhe der erreichten Plasmaspiegel. Zu den Faktoren, welche die Sekretion, den Zeitpunkt des Anstiegs der Plasmaspiegel oder die Schnelligkeit des Metabolismus von Melatonin beeinflussen, gehören u. a. der individuelle Chronotyp oder das Alter/die Entwicklungsphase.

Supraphysiologische Plasmaspiegel an Melatonin, welche die maximalen nächtlichen Plasmaspiegel des endogen sekretierten Melatonins überstiegen, wurden bereits bei niedrigen oralen Zufuhren von exogenem Melatonin, z. B. bei **0,05 mg als Einmaldosis**, bei Probanden erreicht. Auch gibt es Hinweise darauf, dass die endogene Sekretion von Melatonin durch eine exogene Melatonin-Zufuhr beeinflusst werden kann. Bei jungen Erwachsenen wurde nach Einnahme von **0,05 mg Melatonin** am Vormittag ein um 0,36 Stunden verfrühter Anstieg an Melatonin am Folgetag beobachtet.

Hervorzuheben ist, dass **im Rahmen einer oralen Zufuhr** einer bestimmten Dosis an Melatonin eine **hohe interindividuelle Variabilität** hinsichtlich der erreichten Plasmakonzentrationen bzw. der Konzentrations-Zeit-Profile besteht. Hierbei spielen zum Teil erhebliche alters- oder genetisch bedingte Unterschiede in der Kapazität, zugeführtes Melatonin zu metabolisieren, eine Rolle. Beobachtungen an mit Melatonin behandelten Patientinnen und Patienten weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit von exogen zugeführtem Melatonin in der Bevölkerung nicht einheitlich kurz ist, und dass somit, auch unter Anwendung von „altersüblichen“ Dosierungen, es bei manchen Personen zeit- und dosisabhängig zu einer Kumulierung von Melatonin mit anhaltend supraphysiologischen Konzentrationen im Blut kommen kann, insbesondere nach regelmäßiger (täglicher) Anwendung über einen längeren Zeitraum.

2.1 Welche unerwünschten Wirkungen können unter exogen zugeführtem Melatonin auftreten?

Lässt sich ein toxikologischer Beurteilungswert (wie etwa ein ARfD-Wert oder ADI-Wert) für Melatonin ableiten, bis zu dem nach derzeitigem Wissenstand keine gesundheitlich bedenklichen Effekte für die Allgemeinbevölkerung zu erwarten sind?

2.1.1 Informationen aus Tierstudien

Die vorliegenden Informationen aus Tierstudien, die in dieser Stellungnahme zusammengefasst wurden, erbringen insgesamt Hinweise auf bestimmte Organe oder Systeme im Säugetierorganismus, die prinzipiell als Zielstrukturen einer (ggf. unerwünschten) Melatonin-Wirkung beim Menschen in Betracht kommen.

Nach wiederholter (subchronischer bzw. chronischer) oraler Gabe von Melatonin zeigten sich beispielsweise in unterschiedlichen Studien insbesondere die Leber (Ratte, Hund), die Schilddrüse/das Schilddrüsenhormonsystem (Ratte, Hund), die Nieren (Ratte) sowie Hoden und akzessorische Geschlechtsdrüsen (Hamster) als empfindliche Zielstrukturen.

Zudem wurde bei vergleichsweise hohen Dosierungen in einer chronischen Toxizitätsstudie an Ratten ein Anstieg an Schilddrüsenkarzinomen und Hypophysenadenomen beobachtet. Auch wurden in reproduktionstoxikologischen Untersuchungen an Ratten bzw. Kaninchen Auffälligkeiten bei Nachkommen (Entwicklungsverzögerungen in der frühen Laktationsphase bzw. erhöhte Inzidenz an Fehlbildungen) als Folge der oralen Melatonin-Zufuhr an Muttertiere beschrieben.

Die Vorhersage von Melatonin-Wirkungen am Menschen bzw. die Ableitung eines gesundheitsbasierten Richtwerts für den Menschen allein auf Basis der vorliegenden Tierversuchsergebnisse ist allerdings schwierig, u. a. aufgrund von Fragen zur Übertragbarkeit von Befunden aus saisonal sich fortpflanzenden Tieren (Hamstern) auf den Menschen oder angesichts des Fehlens klar identifizierbarer NOAELs (*No observed adverse effect level*⁵) als Ausgangspunkt für eine Grenzwertableitung.

2.1.2 Informationen aus Humanstudien

Studien zu Melatonin an gesunden erwachsenen Probandinnen und Probanden wurden in der Regel mit niedrigen Fallzahlen und kurzer Anwendungsdauer durchgeführt (einmalige Einnahme oder Zufuhr über mehrere Tage bis maximal sechs Monate). In einem Großteil der Studien wurden nur akute Effekte untersucht. **Die Datenlage zur Langzeitanwendung bei Gesunden ist entsprechend limitiert.**

Schlaffördernde bzw. schlafassoziierte Effekte von Melatonin wurden bei Erwachsenen bereits nach **einmaliger Einnahme von 0,1 bzw. 0,3 mg Melatonin** beobachtet und gingen zum Teil mit einer Verminderung von Aufmerksamkeit und Antrieb einher.

Auch am Folgetag nach der letzten Einnahme wurden in einem Teil der Studien an Erwachsenen unerwünschte Effekte wie z. T. **schwere Tagesmüdigkeit, Kraftlosigkeit oder Gangunsicherheit**, insbesondere nach täglicher Einnahme über einen mehrtägigen oder mehrwöchigen Zeitraum, beobachtet.

⁵ NOAEL: die höchste getestete Dosis, bei der keine adverse/gesundheitsschädliche Wirkung beobachtet wurde

Aus Sicht der Risikobewertung ist zu berücksichtigen, dass zwar im Rahmen einer gezielten Verwendung von Melatonin-Präparaten Effekte wie eine Verkürzung der Einschlafzeit oder eine Verbesserung der Schlafqualität beabsichtigt bzw. erwünscht sind; schlafassoziierte oder sedierende Effekte in einem anderen Kontext können hingegen unerwünscht sein. Dies betrifft beispielsweise das Auftreten von Müdigkeit, Benommenheit oder eine verminderte Aufmerksamkeit am Tage, was u. a. auch die Teilnahme am Straßenverkehr oder die Befähigung, bestimmte Maschinen/Geräte zu bedienen, beeinträchtigen kann.

Insgesamt gehörten zu häufig beobachteten (unerwünschten) Wirkungen nach Einnahme von Melatonin durch gesunde Erwachsene **Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, verringerte subjektive und experimentell ermittelte Aufmerksamkeit, verlängerte Reaktionszeit, Blutdruckabfall, Reduktion der Körpertemperatur, Albträume, Kraftlosigkeit, morgendliche Benommenheit oder Gangunsicherheit**. In Bezug auf erwachsene Patientinnen und Patienten wurde in verschiedenen Studien, die (je nach Studie) eine tägliche Melatonin-Aufnahme von 2 mg bis 25 mg/Tag über mehrere Tage bis hin zu wenigen Jahren beinhalteten, zum Teil über ähnliche unerwünschte Wirkungen wie bei gesunden Probandinnen und Probanden berichtet (**exzessive morgendliche Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwäche, Schwindel, Abgeschlagenheit**), zum Teil jedoch auch über **Reizbarkeit oder Veränderungen des Nacht-Tag-Schlafverhältnisses**.

In einzelnen Fallberichten wurde bei Erwachsenen das **Auftreten oder die Verschlimmerung der Symptomatik von bestimmten inflammatorischen oder autoimmunen Erkrankungen** (Autoimmunhepatitis, Morbus Crohn, Myasthenia gravis) innerhalb von Tagen oder Wochen nach Beginn der Einnahme von Melatonin beschrieben. Diese Berichte können als Hinweis auf eine mögliche Rolle von Melatonin in der Modulation des Immunsystems interpretiert werden und geben Anlass zur Vorsicht. Aus Sicht der Risikobewertung sollten Personen, die von einer Autoimmunerkrankung betroffen sind, Melatonin nicht unkontrolliert bzw. nicht ohne ärztliche Überwachung einnehmen.

Insgesamt ist die Studienlage zur Verwendung von Melatonin bei Kindern und Jugendlichen limitiert. Der Großteil der Studien wurde bei Kindern mit leichten bis schweren Komorbiditäten, insbesondere neurologischen Störungen und Verhaltensstörungen (wie verzögertem Schlafphasensyndrom, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Autismus-Spektrum-Störungen, neurologischen Entwicklungsstörungen oder Epilepsie), durchgeführt. Auch in diesen Studien stand in der Regel die Wirksamkeitsprüfung hinsichtlich einer verlängerten Schlafenszeit oder einer verkürzten Einschlafzeit im Fokus; dabei wurde das Auftreten unerwünschter Wirkungen nicht immer systematisch erfasst bzw. statistisch ausgewertet.

In Studien mit täglicher Zufuhr von Melatonin über einen mindestens mehrtägigen Zeitraum bei Kindern bzw. Jugendlichen ohne schwere Begleiterkrankungen (aber mit primären Schlafstörungen) wurden als unerwünschte Wirkungen unter anderem **Kopfschmerzen, Blässe, Schwindel/Benommenheit, Kältegefühl, gastrointestinale Beschwerden** (Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen) und erhöhter **Harndrang bzw. Einnässen** erfasst.

In einer klinischen Studie, in der Melatonin an Kindern im Alter von 2 bis 17,5 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung oder Smith-Magenis-Syndrom erprobt wurde, traten in der 13 Wochen langen doppelblinden, placebokontrollierten Studienphase unter **2 bis 5 mg Melatonin** pro Tag **Somnolenz, Erschöpfung, Kopfschmerzen, Husten, Dyspnoe und Unruhe** häufiger in der Verum- als in der Placebo-Gruppe auf.

In manchen Studien, die sich mit dem Einfluss von Melatonin auf epileptische Anfälle bei Kindern beschäftigten, kam es unter Melatonin zu einer **Verschlechterung eines bestehenden Anfallsleidens** bzw. es wurde das **Neuauftreten eines Anfalls** beobachtet. In anderen Studien zeigte sich hingegen kein Einfluss oder sogar eine Besserung eines bestehenden Anfallsleidens. Die Gründe für diese uneinheitlichen Ergebnisse sind derzeit nicht bekannt.

Studien, in denen Glukosetoleranz und Insulinsekretion/Insulinsensitivität geprüft wurden, deuten darauf hin, dass die Einnahme von Melatonin in **Dosierungen von 1 oder 4 mg/Tag** bei gesunden Erwachsenen deren Glukosehomöostase zumindest akut beeinflusst. Hieraus ergibt sich die Frage, ob eine langfristige Verwendung von melatoninhaltigen Produkten das Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) erhöhen könnte und ob Trägerinnen und Träger des T2DM-Risiko-Allels, das einer Variante des Melatonin-Rezeptor 2 (*MTNR1B*)-Genlokus entspricht, in diesem Zusammenhang eine besondere Risikogruppe darstellen. Dabei ist anzumerken, dass das Risiko-Allel in der europäischen Bevölkerung relativ häufig vorkommt.

Aus Tierstudien geht hervor, dass reproduktionsrelevante Parameter durch oral aufgenommenes Melatonin beeinflusst werden.

Untersuchungen an erwachsenen Probandinnen und Probanden, in denen in Abhängigkeit von einer Melatonin-Einnahme Plasmaspiegel von entwicklungsbiologisch oder reproduktionsbiologisch relevanten Hormonen (Wachstumshormon (GH), Prolaktin (PRL), luteinisierendes Hormon (LH), follikelstimulierendes Hormon (FSH), Östradiol oder Testosteron) bestimmt wurden, zeigten jedoch uneinheitliche Ergebnisse.

Insgesamt besteht derzeit Unklarheit darüber, inwiefern bzw. in welchen Dosierungen Melatonin bei regelmäßiger Einnahme über einen längeren Zeitraum die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen oder die Individualentwicklung (z. B. eine über GH vermittelte Förderung des Längenwachstums bei Kindern) beeinflussen könnte.

Da die physiologische altersabhängige Abnahme der nächtlichen endogenen Melatonin-Peak-Plasmakonzentrationen von der präpubertären Phase bis hin zur Pubertät besonders ausgeprägt ist, wird ein möglicher Einfluss von exogenem zugeführtem Melatonin auf die hormonelle bzw. pubertäre Entwicklung von Kindern und Jugendlichen diskutiert.

Hierzu liegen bisher nur wenige klinische Studien vor, in denen (als sekundärer Endpunkt (*secondary outcome*)) die pubertäre Entwicklung in Abhängigkeit von langfristiger, exogener Melatonin-Gabe untersucht wurde. Die Aussagekraft dieser Studien ist aufgrund der geringen Stichprobengrößen, einer unvollständigen Nachbeobachtungsperiode und unzureichender Charakterisierung bzw. Messung des Beginns der pubertären Reifung limitiert. **Langzeitstudien mit ausreichenden Fallzahlen werden benötigt**, um diesen Aspekt zu beleuchten.

Für eine ausreichende Bewertung oraler Melatonin-Zufuhren bei Schwangeren und Stillenden liegen derzeit keine ausreichenden klinischen Daten vor. Davon ausgehend, dass Melatonin aus dem mütterlichen Organismus über die Plazenta oder über die Muttermilch in den frühkindlichen Organismus bzw. den Säugling übergeht, und unter Berücksichtigung einer sehr eingeschränkten Metabolisierungskapazität für Melatonin während der frühkindlichen Entwicklung kann angenommen werden, dass bei einer Aufnahme von

exogenem Melatonin durch die Mutter (abhängig von der Dosis) supraphysiologische Melatonin-Spiegel im frühkindlichen Organismus bzw. im Säugling erreicht werden können.

Es wird daher empfohlen, Schwangere, Stillende und Frauen, die schwanger werden wollen, von der Anwendung melatoninhaltiger NEM abzunehmen.

Es ist zu beachten, dass bei der parallelen Einnahme von Melatonin und bestimmten Arzneistoffen Interaktionen auftreten können, die im Einzelfall zu einer Veränderung der Wirkung der betreffenden Arzneimittel bzw. des Melatonins führen könnten.

Inwieweit aus diesen möglichen Wechselwirkungen im Individualfall unerwünschte relevante Wirkverstärkungen von Melatonin oder anderweitige unerwünschte Wirkungen resultieren können, ist gegenwärtig nicht allgemein vorhersagbar bzw. abschließend beurteilbar.

Insgesamt wird daher Personen, die andere Arzneistoffe einnehmen, empfohlen, vor Einnahme melatoninhaltiger NEM ärztlichen Rat einzuholen.

Dies gilt insbesondere für die Arzneistoffe/Arzneistoffgruppen: Fluvoxetin, Benzodiazepine, Nicht-Benzodiazepin Hypnotika, Thioridazin, Imiprimin, 5- oder 8-Methoxypsoralen, Cimetidin, therapeutisch genutzte Östrogene, Chinolon-Antibiotika sowie für bestimmte Mittel gegen Bluthochdruck und gerinnungshemmende Arzneimittel.

2.1.3 Risikocharakterisierung zur Verwendung von Melatonin über NEM

Gegenstand dieser Stellungnahme ist die gesundheitliche Risikobewertung von Melatonin als Inhaltsstoff von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM). Hieraus ergibt sich als Bezugsgruppe der Bewertung die (gesunde) Allgemeinbevölkerung. Da in vielen Fällen ärztlich verschriebene Arzneimittel von gesunden Personen eingenommen werden (z. B. orale Kontrazeptiva) oder es unter der Einnahme der Arzneimittel zu einer Normalisierung einer vorher bestehenden, behandlungsbedürftigen Grundsymptomatik, z. B. Bluthochdruck, kommt, sind Personen, die melatoninhaltige NEM parallel zu anderen Arzneimitteln einnehmen, nicht grundsätzlich von dieser Bewertung ausgenommen.

Was den Zeitraum bzw. den Zeitrahmen der Anwendung melatoninhaltiger NEM durch Verbraucherinnen und Verbraucher betrifft, können verschiedene Möglichkeiten in Betracht gezogen werden: Eine einmalige (akute) Einnahme, eine gelegentliche Einnahme mit längeren Unterbrechungen (z. B. wenige Male im Jahr, was eher als jeweils akute Einnahme zu betrachten wäre) oder eine regelmäßige (bis hin zur täglichen) Einnahme über einen längeren Zeitraum.

Über gegenwärtige Einnahmegewohnheiten melatoninhaltiger NEM liegen dem BfR derzeit keine konkreten Daten, z. B. aus Verbraucherbefragungen, vor.

Das BfR hat die Möglichkeit der Ableitung eines gesundheitsbasierten Richtwerts für die Aufnahme von Melatonin über NEM/Lebensmittel geprüft. Da derzeit keine gesetzlichen Vorgaben hinsichtlich der Einnahmedauer von melatoninhaltigen NEM bestehen, geht das BfR für die Risikobewertung davon aus, dass die Einnahme der NEM durch Verbraucherinnen und Verbraucher regelmäßig über einen längeren Zeitraum erfolgen kann.

Informationen zu biologischen Wirkungen von exogenem Melatonin liegen aus Tier- und Humanstudien vor. Studien an Tieren waren überwiegend auf die Identifizierung möglicher unerwünschter Wirkungen im Sinne einer Hazard-Identifizierung ausgerichtet.

Wenngleich die Ergebnisse aus den verfügbaren Tierstudien einen Eindruck über potenziell relevante Endpunkte vermitteln, kann auf deren Basis allein keine abschließende Hazard-Charakterisierung, die auch die Ableitung eines belastbaren gesundheitsbasierten Richtwerts für den Menschen beinhalten würde, erfolgen.

Insbesondere bestehen erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich der Wahl adäquater Bewertungsfaktoren, um von den Tierstudien auf die Situation des Menschen zu extrapolieren. Im Einzelnen ist beispielsweise erschwerend, dass gerade bei den Tierstudien mit den empfindlichsten Endpunkten (z. B. Lebertoxizität beim Hund oder Reproduktionstoxizität beim Hamster) die adversen Effekte bei der niedrigsten getesteten Dosis auftraten und somit ein NOAEL nicht experimentell identifizierbar war.

Die vorliegenden Studien mit Erwachsenen und Kindern waren andererseits in der Regel nicht darauf ausgerichtet, die gesundheitliche Unbedenklichkeit einer Einnahme von Melatonin über NEM/Lebensmittel zu untersuchen, sondern konzentrierten sich vielmehr auf Aspekte einer möglichen klinischen Wirksamkeit von Melatonin bei primären bzw. sekundären Schlafstörungen – häufig bei Patientinnen und Patienten mit Grunderkrankungen bzw. neurologischen Störungen. Dabei standen die Erfassung und Auswertung von Verträglichkeit oder möglicher unerwünschter Wirkungen nicht immer im Fokus. Viele der Studien weisen zudem erhebliche Einschränkungen auf, wie beispielsweise eine geringe Probanden-Anzahl, eine nur einmalige oder kurzfristige Einnahme, keine Prüfung in mehreren Dosisgruppen, Verwendung verschiedener Dosierungen bei derselben Person (Dosisescalation) oder unterschiedliche Zeitpunkte der täglichen Melatonin-Einnahme.

Aus Sicht des BfR fehlen derzeit hochwertige klinische Studien zur gesundheitlichen Sicherheit von exogen zugeführtem Melatonin, insbesondere im Rahmen einer Langzeitanwendung bei gesunden Personen.

Dennoch lassen sich auf Basis vorhandener klinischer Studien gesundheitliche Effekte bei einer Zufuhr von vergleichsweise niedrigen Dosierungen von Melatonin (≤ 1 mg pro Tag) identifizieren. So wurde beispielsweise eine schlafanstoßende Wirkung von Melatonin nach einmaliger Gabe von 0,1–0,3 mg bei Erwachsenen beobachtet.

Weitere, bei niedrigen Dosierungen akut beobachtete gesundheitliche Wirkungen geben aus Sicht der Risikobewertung Anlass zur Vorsicht. Hierzu gehören beispielsweise akute Effekte wie die Veränderung der Glukosehomöostase bei gesunden Erwachsenen bei 1 mg/Tag (niedrigere Dosierungen wurden nicht abgeprüft), Veränderungen an Spiegeln des Wachstumshormons GH in einigen Studien mit Erwachsenen nach Einnahme von 0,5 mg (niedrigere Dosierungen wurden nicht abgeprüft) oder die Vorverschiebung des endogenen Melatonin-Peaks am Folgetag der einmaligen Einnahme von 0,05 mg Melatonin.

Welche Risiken sich bei einer Langzeitanwendung von Melatonin im Hinblick auf die Entwicklung eines T2DM, auf eine Veränderung des Längenwachstums bei Kindern oder eine Störung der individuellen zirkadianen Rhythmik unter den hier aufgeführten Dosierungen (≤ 1 mg pro Tag) ergeben könnten, lässt sich derzeit nicht abschließend bewerten.

Zudem bestehen offene Fragen hinsichtlich einer möglichen Beeinflussung der kindlichen Entwicklung, insbesondere in Bezug auf Prozesse der geschlechtlichen Reifung.

Insgesamt bieten auch die betrachteten Humandaten keine ausreichende Basis für die Etablierung einer belastbaren Beziehung zwischen der zugeführten Melatonin-Dosis und dem Auftreten unerwünschter Effekte. Die Ableitung von gesundheitsbasierten Richtwerten setzt jedoch die Etablierung einer Dosis-Wirkungsbeziehung voraus: Diese beinhaltet – sofern niedrige Dosierungen abgeprüft wurden – die Identifizierung eines NOAELs. Alternativ können in bestimmten Fällen – auch in Ermangelung eines beobachteten NOAELs – Versuchsergebnisse zur Modellierung einer Dosis-Wirkungsbeziehung sowie eines BMDL (*lower confidence limit of the benchmark dose*) verwendet werden. NOAELs oder BMDLs stellen mögliche Ausgangspunkte für die rechnerische Ableitung gesundheitsbasierte Richtwerte für den Menschen dar.

Um Aspekten der Unsicherheit bezüglich der Bewertungsgrundlage und/oder der Variabilität in der Bevölkerung Rechnung zu tragen, werden üblicherweise in der Risikobewertung Bewertungsfaktoren (*Assessment factors*) verwendet, um (ausgehend von einem NOAEL oder einem BMDL) einen gesundheitsbasierten Richtwert als Dosis abzuleiten, bis zu der keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu erwarten sind.

Hinsichtlich der Wahl eines Bewertungsfaktors, der pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte der Variabilität in der Bevölkerung abdeckt, bestehen erhebliche Unsicherheiten. Das Profil der endogenen Melatoninsekretion, aber auch die Pharmakokinetik von exogen zugeführtem Melatonin, zeigen eine hohe interindividuelle Variabilität.

Unterschiede in der individuellen Halbwertszeit und in der Höhe erreichter Plasmaspiegel nach Melatonin-Zufuhr werden insbesondere durch Unterschiede in der Expression oder Aktivität von Enzymen, die am Abbau von Melatonin beteiligt sind, erklärt. Eine Schlüsselrolle in dem Metabolismus von Melatonin nimmt das Cytochrom P-450 (CYP-) Enzym CYP1A2 ein, das selbst eine hohe interindividuelle Variabilität hinsichtlich seiner Aktivität aufweist.

Beim Vorliegen eines vergleichsweise langsamen Metabolismus (z. B. bei älteren Erwachsenen oder bei Personen mit bestimmten *CYP1A2*-Genvarianten) kann ein höheres Risiko für eine Kumulation von zugeführtem Melatonin bestehen, wodurch sich auch das Risiko für unerwünschte Wirkungen, u. a. für eine Disruption des zirkadianen Rhythmus, erhöhen könnte.

Zudem weist die Identifizierung einer Variante des Melatonin-Rezeptor-*MTNR1B*-Genlokus als Risiko-Allel für T2DM darauf hin, dass auch eine Variabilität in der Bevölkerung hinsichtlich der Pharmakodynamik von Melatonin besteht, d. h. in der Ausprägung der Wirkung von Melatonin über die Interaktion mit seinen Rezeptoren. Das Ausmaß der pharmakodynamisch-bedingten Variabilität ist derzeit allerdings nicht abschätzbar.

Ausgehend von den oben ausgeführten Überlegungen stellt sich die Frage, inwieweit ein *Default*-Bewertungsfaktor von 10, der üblicherweise in der Ableitung von gesundheitsbasierten Richtwerten verwendet wird, um die Variabilität in der menschlichen Bevölkerung hinsichtlich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik abzudecken, im Falle von exogen zugeführtem Melatonin ausreicht.

Insgesamt ist aus Sicht des BfR die Datenlage unzureichend, um einen belastbaren, gesundheitsbasierten Richtwert abzuleiten, bis zu dem nach derzeitigem Wissenstand keine gesundheitlich bedenklichen Effekte für die Allgemeinbevölkerung zu erwarten sind. Dies

betrifft insbesondere die Ableitung eines Richtwerts für eine regelmäßige Aufnahme von Melatonin über einen längeren Zeitraum, wie die Ableitung eines *Tolerable upper intake level* (UL) für die Aufnahme von Melatonin über Lebensmittel, inklusive NEM.

Dennoch geben die Kenntnisse zu adversen Effekten im Tierversuch sowie zu gesundheitlichen Wirkungen am Menschen Anlass zur Vorsicht – und sprechen gegen eine unkritische, unkontrollierte Verwendung von Melatonin in der Allgemeinbevölkerung, insbesondere über einen längeren Zeitraum.

Auch legen die Befunde zur Variabilität der Pharmakokinetik von Melatonin in der Bevölkerung nahe, dass bei Verwendung von melatoninhaltigen Produkten vor allem über einen längeren Zeitraum regelmäßige gesundheitliche Kontrollen, ggf. auch mit Überprüfung von Melatonin-Spiegeln im Blut oder im Speichel, angezeigt sein könnten.

Aus Sicht der Risikobewertung ist in Bezug auf melatoninhaltige NEM – unter Berücksichtigung möglicher Risikogruppen in der Bevölkerung – zu beachten:

- Auf Basis der limitierten Datenlage zu sicherheitsrelevanten Aspekten der Zufuhr von Melatonin bei Kindern, insbesondere zur Langzeitanwendung von Melatonin bei gesunden Kindern und Jugendlichen, und angesichts offener Fragen, inwiefern Melatonin hormonell-gesteuerte Prozesse wie das kindliche Längenwachstum oder die pubertäre Entwicklung beeinflussen könnte, wird empfohlen, Kinder und Jugendliche von der Verwendung melatoninhaltiger NEM abzunehmen.
- Aufgrund mangelnder Daten hinsichtlich gesundheitlicher Wirkungen, die sich aus der Zufuhr von Melatonin während der Schwangerschaft und Stillzeit ergeben könnten, sowie unter Berücksichtigung des noch sehr eingeschränkten Metabolismus von Melatonin während der frühkindlichen Entwicklung, wird empfohlen, **Frauen mit Kinderwunsch, Schwangere, Stillende sowie Säuglinge und Kleinkinder** von der Verwendung melatoninhaltiger NEM abzunehmen.
- Bei Personen, bei denen Melatonin vergleichsweise langsam eliminiert wird (z. B. bei **Trägern bestimmter CYP1A2-Genvarianten** in allen Altersgruppen oder bei **älteren Erwachsenen**) ist Vorsicht geboten, da hier ein erhöhtes Risiko einer (dosis- und zeitabhängigen) Kumulation von Melatonin besteht. Dies betrifft auch ansonsten gesunde Personen und spricht daher allgemein gegen eine unkontrollierte Verwendung von melatoninhaltigen NEM, insbesondere wenn die Einnahme regelmäßig über einen längeren Zeitraum erfolgt.
- Aus Sicht des BfR ist besondere Vorsicht geboten bei **Personen mit Einschränkungen der Leber- und/oder der Nierenfunktion** sowie bei **Personen, die unter Autoimmunerkrankungen oder Epilepsie leiden**. Das BfR empfiehlt daher, diese Personen von der Verwendung melatoninhaltiger NEM abzunehmen. Sofern eine therapeutische Verwendung von Melatonin in Betracht gezogen wird, sollte diese unter ärztlicher Überwachung erfolgen.
- Angesichts offener Fragen zur Beeinflussung des Risikos, einen T2DM zu entwickeln, wird vor allem **Personen mit einer Veranlagung zu T2DM** empfohlen, melatoninhaltige NEM nicht unkontrolliert zu verwenden, sondern vor deren Einsatz ärztlichen Rat einzuholen bzw. Parameter des Zuckerstoffwechsels – insbesondere unter einer längerfristigen Einnahme von Melatonin – ärztlich überwachen zu lassen.

- Aufgrund möglicher Wechselwirkungen zwischen exogen zugeführtem Melatonin und diversen Arzneimitteln wird empfohlen, dass **Personen, die andere Arzneimittel einnehmen**, vor der Verwendung von melatoninhaltigen NEM ärztlichen Rat einholen.
- Zudem ist zu beachten, dass nach der Einnahme von melatoninhaltigen NEM die Fahrtüchtigkeit oder die Ausführung von Tätigkeiten, die besondere Aufmerksamkeit erfordern, beeinträchtigt sein kann.

2.1.4 Weitere Aspekte

2.1.4.1 Kombination von Melatonin mit anderen Substanzen in NEM

Das BfR weist darauf hin, dass in melatoninhaltigen NEM häufig weitere Substanzen zu finden sind, denen entspannende Wirkungen zugeschrieben werden. Dabei handelt es sich beispielsweise um pflanzliche Extrakte von Baldrian, Melisse, Hopfen, Passionsblume oder Lavendel. Auch NEM, in denen Melatonin mit Cannabidiol oder der essenziellen Aminosäure L-Tryptophan kombiniert wird, sind auf dem Markt erhältlich. Aufgrund theoretischer Überlegungen ist die Möglichkeit des Auftretens von Kombinationswirkungen (z. B. verstärkte schlaffördernde Wirkung oder Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit) dieser Substanzen mit Melatonin in Betracht zu ziehen.

Kombination von Melatonin mit L-Tryptophan in NEM

Die Anzahl verfügbarer Studien, in denen adverse Effekte nach Gabe der isolierten Aminosäure L-Tryptophan (L-TRP) untersucht wurden, ist derzeit begrenzt und daher nicht aussagekräftig genug, um L-TRP-Dosierungen, bei denen erste unerwünschte Wirkungen auftreten, zu konkretisieren. Zudem fehlen Erfahrungen über die Anwendung von L-TRP über einen längeren Zeitraum.

Bei Verwendung von L-TRP als Arzneimittel in Dosierungen von 1.000–2.000 mg/Tag wurden Schwindel, Kopfschmerzen und Lichtempfindlichkeit als unerwünschte Wirkungen beobachtet. Auch können isolierte L-TRP-Zufuhren von 1.000–2.000 mg/Tag die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr beeinträchtigen.

Angeichts reproduktionstoxikologischer Wirkungen, die in einzelnen Tierstudien bei hohen L-TRP-Zufuhren beobachtet wurden, sollten schwangere und stillende Frauen von einer Anwendung L-tryptophanhaltiger NEM ausgenommen werden.

Aufgrund mangelnder Daten ist eine gesundheitliche Bewertung isolierter L-TRP-Zufuhren bei Kindern und Jugendlichen derzeit nicht möglich.

Einige Studiendaten legen nahe, dass eine isolierte L-TRP-Gabe mit einem Anstieg der humanen Melatonin-Produktion und -sekretion verbunden sein könnte. Belastbare wissenschaftliche Daten fehlen aber bisher dazu.

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand erlaubt die wissenschaftliche Datenlage keine abschließende Bewertung zur kombinierten Wirkung von L-TRP und Melatonin als isolierte Substanzen in NEM. Insbesondere fehlen Studien zur Untersuchung gesundheitlicher Effekte von Kombinationen von isoliertem L-TRP und Melatonin im Vergleich zu den Einzelsubstanzen.

Aufgrund theoretischer Überlegungen ist denkbar, dass es unter einer kombinierten Gabe von isoliertem L-TRP und Melatonin als NEM zu einer Verstärkung bestimmter Wirkungen, z. B. zu einer schlaffördernden oder sedierenden Wirkung, kommen könnte. Auch angesichts von Überlappungen im Nebenwirkungsprofil (z. B. in Bezug auf das Auftreten von Kopfschmerzen) kann angenommen werden, dass eine Kombination beider Substanzen ein Risiko für eine Erhöhung oder Verstärkung unerwünschter Wirkungen bergen könnte.

2.1.4.2 Aspekte zur Weiterverfolgung

Neben offenen Fragen zu Kombinationswirkungen bei Produkten, die neben Melatonin auch andere Inhaltsstoffe mit biologischer Wirkung enthalten, bestehen auch Fragen, inwiefern sich mögliche gesundheitliche Effekte nach einer kurzfristigen Anwendung der NEM von Effekten, die sich im Rahmen einer (chronischen) Langzeitanwendung ergeben könnten, unterscheiden.

Klärungsbedarf besteht auch, inwiefern das Wirkprofil von Melatonin von der Formulierung abhängt. Unter melatoninhaltigen NEM finden sich Produkte, aus denen Melatonin schnell freigesetzt wird und andere mit verzögerter Freisetzung. Auch hat das BfR NEM-Produkte identifiziert, die zwei Formulierungen (1. Phase einer schnellen Freisetzung, 2. Phase einer langsamen Freisetzung) miteinander kombinieren. Aus Sicht des BfR fehlen derzeit Studien, die verschiedene Formen der Wirkstoff-Freisetzung bezüglich gesundheitlicher Effekte direkt miteinander vergleichen.

Meldungen an Giftnotrufzentralen in den USA zu Kindern im Zusammenhang mit der Einnahme von melatoninhaltigen Produkten sowie Beschreibungen zu Todesfällen bei Säuglingen und Kleinkindern, denen u. a. Melatonin verabreicht worden war, geben Anlass zur Sorge. Zwar kann aus diesen Verdachtsmeldungen bzw. Fällen allein nicht auf eine eindeutige Kausalität zwischen der Melatonin-Einnahme und einer beobachteten Symptomatik bzw. dem Tod der betroffenen Kinder geschlossen werden. Dennoch weisen diese Fälle darauf hin, dass eine unkritische Wahrnehmung in Bezug auf melatoninhaltige NEM ein Potenzial für eine nicht sachgemäße Verwendung birgt, auch im Sinne einer eigenständigen Verabreichung an Kinder ohne Absprache mit der Ärztin/dem Arzt bzw. ohne ärztliche Überwachung.

3 Begründung

Es wurde eine systematische Suche nach Tier- und Humanstudien durchgeführt, die den Begriff Melatonin im Titel und/oder Abstract aufwiesen. Die Literatur-Recherche zu Melatonin erfolgte in der Datenbank Medline (Suchoberfläche Pubmed). Die erste Recherche wurde im Juni 2021 durchgeführt, nach diesem Datum wurden bis Oktober 2021 regelmäßig Abfragen durchgeführt. Eine Sekundärrecherche erfolgte im November 2022 und schloss alle Literaturquellen im Zeitraum vom 01. November 2021 bis 31. Oktober 2022 ein. Zusätzlich erfolgte eine kursorische Recherche im Februar 2024, die Literaturquellen im Zeitraum vom 01. November 2022 bis 24. Februar 2024 einschloss. Für Melatonin und L-Tryptophan in Kombination (beide Begriffe im Titel und/oder Abstract) erfolgte ebenfalls eine systematische Suche in der Datenbank Medline (Suchoberfläche Pubmed) nach Tier- und Humanstudien, die alle Veröffentlichungen bis zum 6. Oktober 2022 einschloss.

3.1 Risikobewertung

3.1.1 Agens

Melatonin ist ein natürlich vorkommendes Hormon, das beim Menschen vor allem in der Epiphyse (Zirbeldrüse) in einem mehrstufigen Prozess aus L-Tryptophan bzw. Serotonin gebildet und freigesetzt wird (Abb. 1). Die Synthese von Melatonin wird durch die über die Netzhaut empfangenen Lichtreize gehemmt und unterliegt daher einem ausgeprägten Tag-Nacht-Rhythmus, mit einem Maximum der Plasma-Sekretion im Allgemeinen gegen 2 bis 4 Uhr nachts (Rodenbeck, 2011).

Außerhalb der Epiphyse wird Melatonin auch von bestimmten Zellen des Gastrointestinaltrakts und in der Retina gebildet (Bubenik, 2002; Tordjman et al., 2017).

Die chemische Bezeichnung für Melatonin lautet N-Acetyl-5-Methoxytryptamin (CAS-Nr. 73-31-4)⁶. Seine Summenformel ist $C_{13}H_{16}N_2O_2$ und sein Molekulargewicht beträgt 232,28 g/mol.

Serotonin und Melatonin werden aus L-Tryptophan gebildet (Abb. 1). Dabei katalysiert das Enzym Tryptophan-5-Hydroxylase den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Serotoninsynthese und ist nur in Zellen vorhanden, die Serotonin synthetisieren. Im zweiten Schritt erfolgt eine Decarboxylierung des 5-Hydroxytryptophans durch die 5-Hydroxy-Tryptophan-Decarboxylase (AAAD), die in allen Zellen des Körpers vorhanden ist, zu Serotonin. Serotonin wird in Vesikeln gespeichert (in enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts, Thrombozyten, Raphe-Neuronen, Pinealozyten). Pinealozyten und andere melatoninproduzierende Zellen enthalten zwei weitere Enzyme, die Serotonin-N-Acetyltransferase (AANAT) und die Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT). Diese wandeln Serotonin in Melatonin um. Ihre Aktivierung erfolgt in den Pinealozyten durch das sympathische Nervensystem einem zirkadianen Rhythmus folgend.

⁶ Chem IDplus, 2022; URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Melatonin>; abgerufen am 22.12.2022

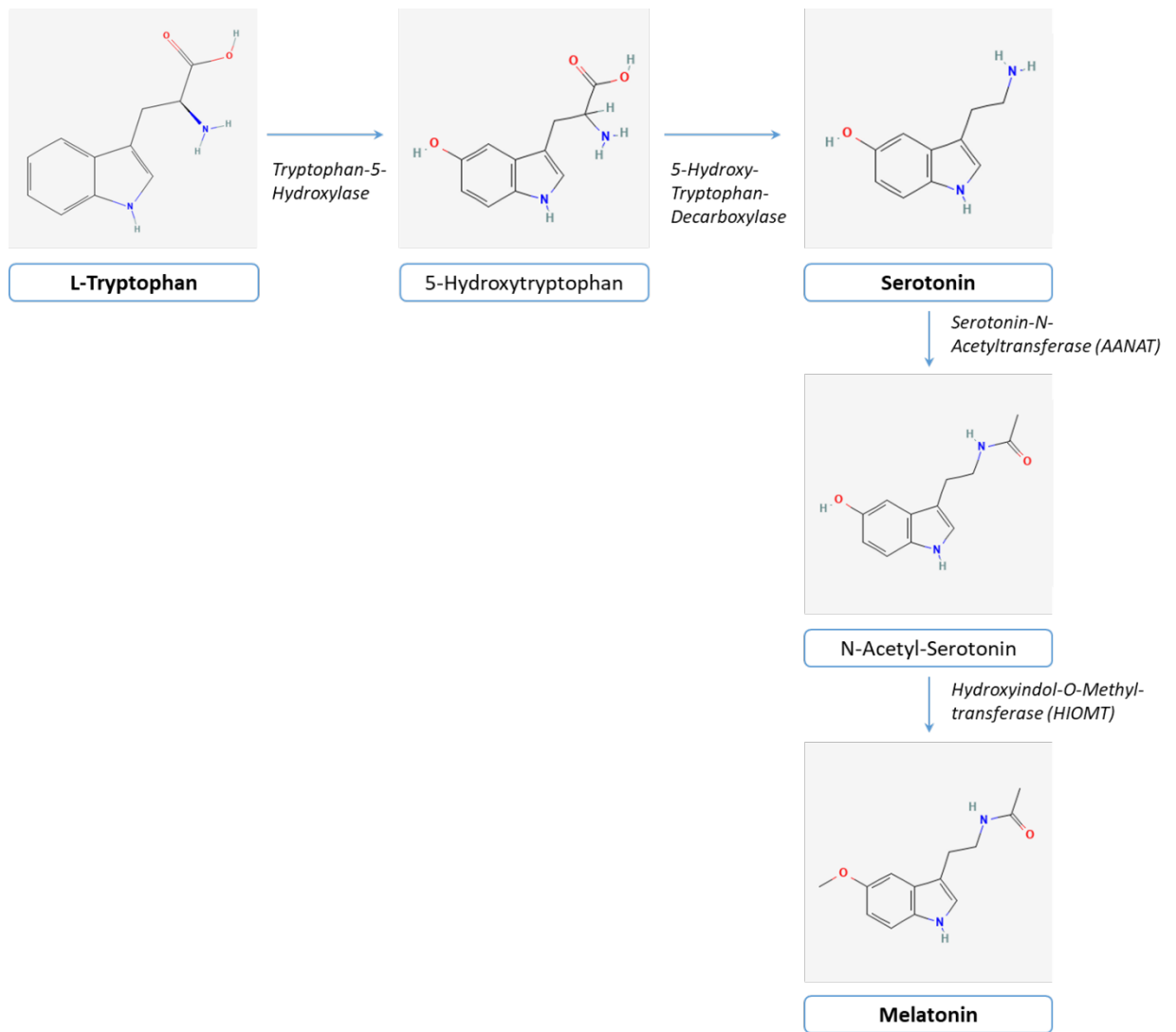


Abb. 1: Biosynthese von Serotonin und Melatonin. Quelle: eigene Darstellung unter Verwendung der Strukturformeln von (Kim et al., 2021) und Daten von (Fernstrom, 2016).

Melatonin wurde erstmals im Jahr 1958 von einem Dermatologen-Team um Aaron B. Lerner von der *Yale School of Medicine* (Yale University) aus der Zirbeldrüse von Rindern isoliert und identifiziert (Arendt, 2007; Lerner et al., 1958).

Im Jahr 1963 zeigten Wurtman et al. an juvenilen weiblichen Ratten im Zuge einer täglichen intraperitonealen Injektion von 20 Mikrogramm (μg) Melatonin über 28 Tage eine Verzögerung der Vaginalöffnung, die im Rahmen der ersten Ovulation auftritt. Zudem beobachteten sie ein vermindertes ovariell Gewicht und eine geringere Häufigkeit an Östrusphasen im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren (Wurtman et al., 1963a). Die Autoren schlussfolgerten, dass Melatonin alle Kriterien eines Hormons im klassischen Sinne erfüllt (Produktion und Sekretion durch eine spezialisierte endokrine Drüse, Verteilung über den Blutkreislauf sowie die Entfaltung einer Wirkung an von der endokrinen Drüse entfernten Zielorganen bzw. -geweben). Im selben Jahr wurde – ebenfalls an Ratten – der neuroendokrine Mechanismus nachgewiesen, der beinhaltet, dass die Biosynthese von Melatonin in der Zirbeldrüse lichtabhängig reguliert wird (Wurtman et al., 1963b).

Physiologische Funktionen von Melatonin im menschlichen Organismus

Melatonin ist mit der Steuerung des zirkadianen Rhythmus und der Synchronisation der inneren Uhr mit dem Schlaf-Wach-Zyklus assoziiert. Melatonin ist ebenfalls durch Interaktion mit den membrangebundenen G-Protein-gekoppelten MT1- und MT2-Rezeptoren im zentralen Nervensystem mit einer schlafanstoßenden Wirkung und einer Erhöhung der Schlafneigung assoziiert.

Melatonin-Rezeptoren wurden darüber hinaus auch in zahlreichen weiteren Organen, Geweben bzw. Zellen des Körpers, wie der Retina, dem Herz-Kreislauf-System, im Gastrointestinaltrakt sowie an Blutgefäßen und Immunzellen identifiziert (Ekmekcioglu, 2006). Ein bestimmtes Allel des MT2-Rezeptor-Genlokus *MTNR1B* ist mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus vom Typ 2 (T2DM) assoziiert (Kampmann et al., 2021).

Neben der physiologischen Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus ist Melatonin auch an anderen physiologischen Funktionen beteiligt, die ebenfalls einer zirkadianen Rhythmik unterliegen, wie der Regulierung der Körpertemperatur oder der Sekretion anderer endogener Hormone. Zudem werden ihm eine Beteiligung an der Regulierung des Blutdrucks, der Glukose-Homöostase sowie immunmodulierende Eigenschaften zugeschrieben (Claustrat et al., 2005; Claustrat und Leston, 2015; Kampmann et al., 2021; Tordjman et al., 2017). Über die Bindung von Melatonin an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren hinaus bestehen Hinweise, dass weitere Mechanismen an der Vermittlung unterschiedlicher biologischer Wirkungen von Melatonin beteiligt sein können, wie indirekte und direkte antioxidative Wirkungen, Interaktionen mit nukleären Rezeptorproteinen oder die Bindung an bestimmte intrazelluläre Proteine wie Calmodulin (Ekmekcioglu, 2006; Tordjman et al., 2017).

3.1.2 Endogene Produktion und Kinetik von Melatonin beim Menschen

3.1.2.1 Endogene Melatonin-Produktion und Plasmakonzentrationsprofile

Die essentielle Aminosäure L-Tryptophan wird u. a. als Vorstufe für die körpereigene Bildung von Serotonin und Melatonin benötigt. Für den Prozess der Melatonin-Biosynthese sind zudem mehrere enzymatische Reaktionen nötig. Vitamine (Folat, Vitamin B6, Vitamin B12) und Mineralstoffe (Zink, Magnesium) wirken dabei als Ko-Faktoren und Aktivatoren, so dass ein Mangel oder auch eine erhöhte Zufuhr dieser Nährstoffe die Melatonin-Synthese beeinflussen könnte (Peuhkuri et al., 2012b). Eine Studie an Ratten zeigte, dass ein schwerer Folatmangel die pineale Melatonin-Konzentration und die Urinausscheidung des Melatonin-Metaboliten 6-Sulfatoxymelatonin im Vergleich zu den Kontrolltieren verringerte (Fournier et al., 2002).

Die Melatoninproduktion und -sekretion in der Epiphyse wird durch Licht gehemmt, bei Dunkelheit wird die Hemmung aufgehoben. Melatonin wird direkt in den Blutkreislauf abgegeben, es erfolgt keine Speicherung in der Epiphyse (Claustrat et al., 2005). Beim Menschen steigt die physiologische Melatoninsekretion mit Einsetzen der Dämmerung an (der sogenannte „*dim light melatonin onset*“, DLMO als Phasenmarker des zirkadianen Rhythmus), Plasmakonzentrationen erreichen ihr Maximum in der Regel gegen 2–4 Uhr morgens und nehmen in der zweiten Nachthälfte stetig ab.

Die endogene Melatonin-Produktion beim Menschen wird auf etwa 10–80 µg/Nacht geschätzt (Claustrat et al., 2005). Plasmakonzentrationen liegen nachts zwischen 60–120

Pikogramm (pg)/Milliliter(ml) und tagsüber, falls nachweisbar, bei maximal 10–20 pg/ml, während intrazellulär weitaus höhere Konzentrationen vorliegen können.

Es gibt eine **hohe interindividuelle Heterogenität** bezüglich messbarer Melatonin-Plasmakonzentrationen, jedoch nur geringe intraindividuelle Schwankungen von Tag zu Tag, was auf einem insgesamt robusten individuellen zirkadianen Rhythmus hinweist (Claustrat et al., 2005). In diesem Zusammenhang ist auch der individuelle Chronotyp für den Verlauf des Melatonin-Plasmakonzentrationsprofils über den Tag von Bedeutung. So tritt der nächtliche Melatonin-Peak bei Personen, die einem Chronotyp der Abendvariante angehören, eher später als bei Personen, die einem frühen Chronotyp angehören, ein (Razavi et al., 2019).

Der zirkadiane Rhythmus entwickelt sich im ersten Lebensjahr, mit sehr geringen Melatonin-Spiegeln in den ersten Wochen bis Monaten nach der Geburt (Ardura et al., 2003; Kennaway et al., 1992). Insbesondere bei Frühgeborenen (mittleres Gestationsalter < 28 Wochen) war in den ersten Lebenstagen noch keine endogene Melatonin-Produktion, gemessen anhand der Melatonin-Konzentration im Blutplasma, nachweisbar (Garofoli et al., 2024). Die höchsten nächtlichen Melatonin-Plasmakonzentrationen weisen Kinder zwischen vier und sieben Jahren auf, während die Konzentrationen insbesondere vor Beginn der Pubertät und mit zunehmendem Alter kontinuierlich absinken (Salti et al., 2000; Tordjman et al., 2017).

Auch bei Kindern oder jungen Erwachsenen mit bestimmten Auffälligkeiten in der neurologischen Entwicklung sind häufig niedrigere nächtliche Melatonin-Plasmakonzentrationen als bei nicht betroffenen Personen feststellbar, z. B. bei Menschen aus dem Autismus-Spektrum (Abdelgadir et al., 2018; Nir et al., 1995).

Insgesamt ist festzustellen, dass **in Bezug auf den Zeitpunkt des Anstiegs der endogenen Melatoninsekretion (DLMO) im Tagesverlauf, auf die Höhe der Plasmaspiegel an endogenem Melatonin sowie auf den Zeitpunkt der Erreichung maximaler Plasmaspiegel eine hohe interindividuelle Variabilität besteht**. Zu den Faktoren, die der Variabilität zugrunde liegen, gehören u. a. auch das individuelle Alter bzw. die Entwicklungsphase sowie der Chronotyp.

3.1.2.2 Kinetik von exogen zugeführtem Melatonin

Die orale exogene Zufuhr an Melatonin kann dosisabhängig zu erhöhten Plasmakonzentrationen bzw. zu einem veränderten Konzentrations-Zeit-Verlauf gegenüber dem Konzentrationsprofil endogen sekretierten Melatonins führen. Die orale Einnahme einer bestimmten Melatonin-Dosis führt zu einem individuell sehr unterschiedlich hohen Anstieg der Melatonin-Plasmakonzentration, insbesondere bei älteren Personen (Fourtillan et al., 2000; Sugaya et al., 2007; Vural et al., 2014).

Gemäß einem Review von Tordjman et al. kommt es durch eine orale Zufuhr von Melatonin in Dosierungen von 1 bis 5 Milligramm (mg) zu einem schnellen Anstieg an Blutspiegeln, wobei innerhalb einer Stunde „supraphysiologische“ Melatonin-Plasmakonzentrationen erreicht werden können, welche die physiologischen endogenen nächtlichen Peakwerte um das 10- bis 100-Fache überschreiten. Dabei geben die Autoren an, dass basale Melatonin-Konzentrationen nach 4 bis 8 Stunden wieder erreicht werden (Tordjman et al., 2017).

Bereits nach einer oralen Zufuhr von 0,3 mg um 21:00 Uhr (2–4 Stunden vor der gewohnten Schlafenszeit) wurden nach 50 Minuten bei jungen Erwachsenen Melatonin-Plasmaspiegel

erreicht, die sich im Bereich der Konzentrationen der normalerweise im späteren Verlauf der Nacht auftretenden endogenen Melatonin-Peaks befanden (Zhdanova et al., 1996).

In einer anderen randomisierten doppelblinden *Cross-over*-Studie bei jungen Erwachsenen, denen jeweils in insgesamt vier unterschiedlichen Sitzungen je eine der Dosierungen von Melatonin (0,05 mg, 0,5 mg, 5 mg) oder Placebo als akute Einzeldosis verabreicht wurde, führte eine orale Zufuhr von 0,5 mg um 17 Uhr bereits zu maximalen supraphysiologischen Melatonin-Spiegeln nach 60 Minuten (Deacon und Arendt, 1995). **Zudem zeigten sich nach allen Zufuhren (also bereits unter 0,05 mg) signifikante Effekte bezüglich melatoninassoziierter Endpunkte wie einer Absenkung der Körpertemperatur oder einer Verminderung der Aufmerksamkeit.** Auch am Folgetag nach der Verabreichung wurde dosisabhängig im Vergleich zu Placebo ein verfrühter Anstieg („*phase shift*“) des endogenen Plasma-Melatonin-Spiegels beobachtet, mit einem im Mittel um 0,36 Stunden verfrühten Anstieg (nach Zufuhr von 0,05 mg Melatonin) bis hin zu einem um 1,43 Stunden verfrühten Anstieg (nach Zufuhr von 5 mg Melatonin). Es ist anzumerken, dass die Zahl der an der Studie beteiligten Personen (n = 6) gering war.

Unter einer Einnahme von 5 mg Melatonin wurden bei jungen Erwachsenen erhöhte Plasma-Melatonin-Spiegel sowohl in der Schlaf- als auch in der Wachphase im Vergleich zu Placebo gemessen (Wyatt et al., 2006). Bei Erwachsenen zwischen 21 und 53 Jahren führte eine einmalige Zufuhr von 6 mg Melatonin mit verzögerter Freisetzung am Tag zu signifikant erhöhten Melatonin-Spiegeln bis zu 6,75 Stunden nach der Einnahme (Paul et al., 2003).

Bei älteren Patientinnen und Patienten (im Durchschnitt ca. 75 Jahre alt) mit Insomnie (Schlafstörung), die niedrige endogene Melatonin-Spiegel aufwiesen, führte bereits eine Einnahme von 0,4 mg Melatonin (kombinierte Gabe eines Präparats mit sofortiger Freisetzung von Melatonin (25 %) und eines Präparats mit kontrollierter verzögerter Freisetzung (75 % der Gesamtdosis)) am Abend über sechs Wochen zu maximalen supraphysiologischen Melatonin-Plasmaspiegeln, die siebenfach höher lagen als die maximalen endogenen Melatonin-Spiegel zu Studienbeginn (im Mittel etwa 56,5 pg/ml vs. 405 pg/ml) bzw. selbst solche von jungen Erwachsenen überstiegen. Die Melatonin-Spiegel zeigten sich zudem im Mittel bis zu mehr als sechs Stunden nach Einnahme von 0,4 mg bzw. bis zu 10 Stunden nach Einnahme von 4 mg Melatonin erhöht (> 50 pg/ml) (Gooneratne et al., 2012).

Sugaya et al. beobachteten bei älteren Personen mit Nykturie (nächtlichem Harndrang), dass nach einer abendlichen Einnahme von 2 mg Melatonin über vier Wochen Melatonin-Plasmaspiegel um die Mittagszeit signifikant erhöht waren im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Rilmazafon (ein Arzneimittel, das im Körper zu Benzodiazepin-Metaboliten mit sedierenden Eigenschaften umgewandelt wird) erhielt und auch im Vergleich zu endogenen Melatonin-Spiegeln zu Studienbeginn. Zudem waren hohe intraindividuelle Schwankungen zu beobachten (Sugaya et al., 2007).

In einer weiteren Studie bei älteren Patientinnen und Patienten mit Morbus Alzheimer, die eine Stunde vor der gewohnten Schlafenszeit entweder 2,5 mg Melatonin (verzögerte Freisetzung), 10 mg Melatonin (sofortige Freisetzung) oder ein Placebo über acht Wochen erhielten, wiesen Patientinnen und Patienten beider Melatonin-Gruppen, insbesondere bei 10 mg, nach dem Behandlungszeitraum signifikant höhere Melatonin-Plasmaspiegel um die Mittagszeit auf (im Mittel 67,7 Nanogramm (ng)/Deziliter (dl) in der Gruppe, die 10 mg erhalten hatte bzw. 28,7 ng/dl in der Gruppe, die 2,5 mg Melatonin erhalten hatte) als die

Placebogruppe (im Mittel 2,7 ng/dl), ebenfalls mit hohen interindividuellen Schwankungen. Gemäß der Angabe der Autoren zeigten drei Studienteilnehmende (der Melatoningruppen insgesamt) zur Mittagszeit sogar Melatonin-Plasmaspiegel über 400 ng/dl (entspricht 4000 pg/ml) (Singer et al., 2003).

In einem systematischen Literaturreview (Vural et al., 2014) berichteten die Autoren, dass nach oraler Einnahme von Melatonin zwischen 0,1 und 50 mg durch Erwachsene (mittleres Alter in den einzelnen berücksichtigten Studien 55,3–77,6 Jahre) die gemessenen Gesamtkonzentrationen an Melatonin im Serum dosisabhängig anstiegen, insbesondere bei den älteren Erwachsenen, und dass nach höheren Dosierungen die Melatonin-Spiegel länger erhöht blieben als nach niedrigeren Dosierungen. Dabei wiesen die Melatonin-Serumkonzentrationen, die nach Verabreichung von Melatonin gemessen wurden, bei älteren Personen eine höhere Schwankungsbreite auf als bei jüngeren Erwachsenen. Zudem waren die maximalen Melatonin-Serumkonzentrationen nach Zufuhr von Melatonin bei älteren Erwachsenen tendenziell höher. Auf Basis dieser Beobachtungen rieten die Autoren des Reviews dazu, **bei älteren Erwachsenen die verabreichte Dosis an Melatonin so niedrig wie möglich zu halten (0,3 mg bis maximal 1–2 mg, bei einer Formulierung mit sofortiger Freisetzung („immediate release“), um länger andauernde supraphysiologische Blutspiegel und damit unerwünschte Effekte wie Sedierung am Tag nach der Einnahme, zu vermeiden** (Vural et al., 2014).

Gemäß dem *Summary of Product Characteristics* (SPC) der EMA zu einem melatoninhaltigen Arzneimittel nimmt die Metabolisierung (und damit die Elimination) von Melatonin bei älteren Erwachsenen ab (EMA, 2021a). Dieses könnte auch erklären, weshalb nach Zufuhr der gleichen Dosis an exogenem Melatonin höhere maximale Plasmaspiegel bei älteren Erwachsenen (im Alter von 55–69 Jahren) als bei jüngeren Erwachsenen (im Alter von 18–45 Jahren) erreicht werden.

Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Melatonin unterschiedlicher Dosierungen variiert in publizierten Studien zwischen 3 % und 56 % (Lalanne et al., 2021; Tordjman et al., 2017). Hier könnten auch hohe interindividuelle Unterschiede zum Tragen kommen, zudem sich Melatonin-Plasmaspiegel nach Einnahme einer bestimmten Dosis stark unterscheiden (Fourtillan et al., 2000; Vural et al., 2014).

Oral zugeführtes Melatonin wird fast vollständig über den Gastrointestinaltrakt resorbiert, unterliegt jedoch einem ausgeprägten *First-Pass*-Effekt in der Leber. Die maximale Plasmakonzentration ist, abhängig von der eingenommenen Dosis, zwischen 15 und 90 Minuten nach oraler Einnahme erreicht (Harpsøe et al., 2015). Melatonin wird über den Blutkreislauf, vorrangig gebunden an Albumin, in verschiedene Gewebe im Körper verteilt, kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und über die Plazenta und Muttermilch auf das Kind übergehen (Claustrat und Leston, 2015).

Die Plasmahalbwertszeit nach oral eingenommenem Melatonin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung wurde mit etwa 45 Minuten beschrieben (Harpsøe et al., 2015).

Hingegen kann für Präparate mit einer Formulierung, die zu einer verzögerten Wirkstofffreisetzung führt, angenommen werden, dass die Plasmakonzentrationskurve einen anderen Verlauf über die Zeit einnimmt, mit verzögerter Erreichung relevanter Plasmakonzentrationen sowie einer verlängerten Zeit bis zur vollständigen Elimination des exogen zugeführten Melatonins. Beispielsweise ist für ein bestimmtes melatoninhaltiges

Arzneimittel, das einer Formulierung entspricht, aus der Melatonin verzögert freigesetzt wird, eine terminale Plasmahalbwertszeit von 3,5 bis 4 Stunden angegeben (EMA, 2021a).

In einer pharmakokinetischen Studie erhielten Frühgeborene (medianes Alter: 2 Tage) eine zweistündige Infusion von 0,1 µg Melatonin pro kg und Stunde über einen Zeitraum von zwei Stunden. Vor der Melatonin-Gabe war Melatonin im Blutplasma bei den untersuchten Frühgeborenen (mit Ausnahme von einem) nicht nachweisbar. Nach Melatonin-Gabe wurden jedoch annähernd vergleichbare Melatonin-Werte im Blutplasma wie bei Erwachsenen erreicht. Die mediane Halbwertszeit von Melatonin bei Frühgeborenen betrug 15,82 Stunden und die mediane maximale Plasmakonzentration 203,3 pg/ml. Die Ergebnisse zeigten, dass bei Frühgeborenen im Vergleich zu Erwachsenen und älteren Kindern die Melatonin-Halbwertszeit und die Clearance deutlich verlängert und das Verteilungsvolumen verringert war (Merchant et al., 2013).

Die Leber ist der Hauptort der Metabolisierung von Melatonin. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme, insbesondere CYP1A2, aber auch CYP1A1 und möglicherweise CYP2C19, am Metabolismus von Melatonin zu 6-Hydroxymelatonin beteiligt sind. Folgemetaboliten des 6-Hydroxymelatonin, die im Urin ausgeschieden werden, sind das 6-Sulphatoxymelatonin sowie das Glucuronidkonjugat, wobei das 6-Sulphatoxymelatonin den Hauptmetaboliten des Melatonin-Abbaus in der Leber darstellt (EMA, 2007; Lalanne et al., 2021). Hervorzuheben ist, dass **eine große interindividuelle Variabilität (10- bis 200-fach) hinsichtlich der Aktivität des wesentlichen Melatonin metabolisierenden Enzyms (CYP1A2) gefunden wurde**. Auch gibt es Hinweise auf eine Variabilität in der Induzierbarkeit des Enzyms (Braam et al., 2013; Claustrat und Leston, 2015).

Zudem bestehen Hinweise auf altersspezifische Unterschiede in der Metabolisierungskapazität von Melatonin. Untersuchungen zur Expression des Melatonin metabolisierenden CYP1A2-Enzyms in der menschlichen Leber zeigten eine erheblich geringere Proteinexpression und enzymassoziierte Aktivität bei Säuglingen im Alter von 3–12 Monaten im Vergleich zu Erwachsenen (etwa 20–25 % der Werte von Erwachsenen). Bei Kleinkindern betrugen die Werte etwa 50 % der Werte von Erwachsenen (Kennaway, 2015; Sonnier und Cresteil, 1998). Allerdings ist anzumerken, dass in der zugrundeliegenden experimentellen Arbeit von Sonnier und Cresteil das Alter der erwachsenen Spender von Leberproben nicht angegeben wurde, sodass unklar ist, ob es sich in der Bezugsgruppe eher um jüngere oder ältere Erwachsene gehandelt hat.

Wie bereits oben in der gegenwärtigen Stellungnahme erwähnt, wiesen ältere Erwachsene ab 55 Jahren nach bestimmter Melatonin-Zufuhr tendenziell höhere Plasmaspiegel auf als jüngere Erwachsene (Vural et al., 2014), was durch eine verminderte Metabolisierungskapazität bei den älteren Erwachsenen erklärt werden könnte (EMA, 2021a).

Aus Sicht der Risikobewertung ist zu bedenken, dass eine niedrigere Metabolisierungskapazität im Vergleich zu der von älteren Kindern oder (jüngeren) Erwachsenen im Rahmen einer Therapie mit Melatonin eine Dosisanpassung erforderlich machen kann, um das Risiko einer Kumulierung bzw. der Erreichung anhaltend hoher Melatonin-Spiegel im Blut zu verringern. Dies würde jedoch eine ärztliche Verschreibung bzw. Überwachung der Einnahme voraussetzen.

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAHs) im Zigarettenrauch induzieren u. a. die Bildung von Cytochrom P450 CYP1A2 (Kroon, 2007), das am hepatischen Metabolismus von Melatonin beteiligt ist. In einer Untersuchung wiesen männliche Probanden nach Rauchabstinenz im Mittel dreifach höhere Plasmaspiegel von exogen zugeführtem Melatonin im Vergleich zur vorherigen Raucherphase auf (Ursing et al., 2005).

Im Rahmen der Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Formen des Autismus (*autism spectrum disorder*, ASD) oder mit bestimmten genetisch bedingten neurologischen Entwicklungsstörungen, die ärztlich mit Melatonin als Arzneistoff behandelt wurden, um deren Schlafqualität zu verbessern, stellten Braam et al. fest, dass bei manchen der Patientinnen und Patienten nach mehrwöchiger Anwendung von Melatonin (trotz altersspezifischer üblicher Dosierung, z. B. von 1 bis 2,5 mg pro Tag bei Kindern von 5 bis 12 Jahren) die erwünschte schlafanstoßende Wirkung nachließ. Bei all diesen betroffenen Individuen wurden zur Mittagszeit im Speichel extrem erhöhte Melatonin-Konzentrationen gemessen oder eine verlängerte Halbwertszeit von Melatonin (von mehr als 5 Stunden)⁷ kalkuliert. Die Autoren beschrieben, dass sich durch eine Dosisreduktion auf 0,1 bis 0,5 mg pro Tag die schlafbezogene erwünschte Wirkung bei den betroffenen Kindern wieder einstellte (Braam et al., 2013).

In einer Gruppe von 15 Kindern, die von einer Therapieresistenz betroffen waren, wurde der Genotyp in Bezug auf das CYP1A2-Gen untersucht. Bei einem Teil der betroffenen Kinder wurde ein bestimmter Polymorphismus (*single nucleotide polymorphism*, SNP) im CYP1A2-Gen identifiziert. Die Autoren schlussfolgerten, dass die zeitabhängige Abnahme der Wirksamkeit des exogen zugeführten Melatonins durch einen verlangsamten Abbau („*slow melatonin metabolism*“) bedingt sein könnte, der zumindest bei einem Teil der Kinder durch einen identifizierten CYP1A2-Genpolymorphismus erklärt werden könnte. Es wurde vermutet, dass ein Verlust bzw. eine Disruption des zirkadianen Rhythmus, bedingt durch eine zunehmende Kumulation von Melatonin und somit durch die Entwicklung kontinuierlich hoher Melatonin-Konzentrationen, zum Verlust der therapeutisch erwünschten Wirkung von Melatonin beitragen könnte (Braam et al., 2013).

Aus Sicht der Risikobewertung ist hervorzuheben, dass der Anteil der nicht rauchenden Bevölkerung, der einen Phänotyp der langsamen CYP1A2-abhängigen Metabolisierung (einen „*poor metaboliser*“-Phänotyp) aufweist, als 5 % (Australier) bis 14 % (Japaner) angegeben worden ist (Zhou et al., 2010) und somit (zumindest in bestimmten Gebieten) als relativ hoch angesehen werden kann.

Insgesamt ist festzustellen, dass bereits bei oralen Zufuhren von Melatonin unter 0,5 mg bei Probanden supraphysiologische Plasmaspiegel erreicht werden können, welche die maximalen nächtlichen Plasmaspiegel des endogen sekretierten Melatonins übersteigen.

In Abhängigkeit von der Dosis kann es zu einer Vorverschiebung des abendlichen endogenen Melatonin-Anstiegs am Folgetag (*phase shift*) kommen. So wurde bereits nach Einnahme von 0,05 mg am Vortag ein um 0,36 Stunden verfrühter Anstieg an Melatonin am Folgetag bei jungen Erwachsenen beobachtet (Deacon und Arendt, 1995).

⁷ Aus der Publikation von Braam et al., 2013 geht nicht hervor, in welcher Formulierung die einzelnen Patientinnen und Patienten, die von einer hier vorgestellten Therapieresistenz betroffen waren, Melatonin erhalten hatten (Formulierung mit schneller oder verzögerter Melatoninfreisetzung). Daher kann hier nicht beurteilt werden, ob die Art der Formulierung einen Einfluss auf die beobachtete verlängerte Halbwertszeit gehabt haben könnte.

Zudem können (abhängig von Dosis und Zubereitung des Melatonin-Präparats) auch über einen längeren Zeitraum (bis in den Tag nach der Verabreichung hinein) Melatonin-Plasmakonzentrationen persistieren, welche die Konzentrationen des natürlichen Konzentrationsverlaufs an Melatonin über den Tag übersteigen.

Im Zusammenhang mit der oralen Zufuhr einer bestimmten Dosis an Melatonin besteht eine hohe interindividuelle Variabilität hinsichtlich der erreichten Plasmakonzentrationen bzw. der Konzentrations-Zeit-Profile. Beobachtungen an mit Melatonin behandelten Patientinnen und Patienten weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit von exogen zugeführtem Melatonin in der Bevölkerung nicht einheitlich kurz ist, und dass somit, auch unter Anwendung von altersüblichen Dosierungen, es bei manchen Personen zeit- und dosisabhängig zu einer **Kumulierung von Melatonin mit anhaltend supraphysiologischen Konzentrationen im Blut** kommen kann, insbesondere nach regelmäßiger (täglicher) Anwendung über einen längeren Zeitraum.

Aus Sicht des BfR ist die Variabilität in der Kinetik von Melatonin innerhalb der Bevölkerung im Rahmen der Risikobewertung besonders zu berücksichtigen, um Subgruppen wie z. B. langsame Metabolisierer von Melatonin vor der Erreichung anhaltend hoher supra-physiologischer Melatoninspiegel zu schützen.

Aus Sicht der Risikobewertung bestehen offene Fragen hinsichtlich des Risikos, das sich aus einer möglichen Störung der zirkadianen Rhythmik in Bezug auf das Konzentrations-Zeitprofil für Melatonin im Blut ergeben könnte. Auch das Risiko für unerwünschte Wirkungen bei (anhaltend) hohen supraphysiologischen Melatonin-Konzentrationen im Blut kann hier nicht abschließend (z. B. über die Etablierung einer robusten Dosis-Wirkungs-Beziehung für exogen zugeführtes Melatonin) charakterisiert werden.

Insgesamt geben die Kenntnisse bezüglich der Variabilität der Kinetik bzw. des Metabolismus von exogen zugeführtem Melatonin in der Bevölkerung Anlass zur Vorsicht – und sprechen gegen eine unkritische, unkontrollierte Verwendung von Melatonin in der Allgemeinbevölkerung, insbesondere über einen längeren Zeitraum. Unter anderem legen die Befunde nahe, dass insbesondere bei häufiger Verwendung von Melatonin über einen längeren Zeitraum regelmäßige gesundheitliche Kontrollen, ggf. auch mit Überprüfung von Melatonin-Spiegeln im Blut oder Speichel, angezeigt sein könnten.

3.1.3 Quellen der Aufnahme von exogenem Melatonin

Melatonin wird als Arzneistoff in bestimmten verschreibungspflichtigen Arzneimittelprodukten unter entsprechender Indikation oder „*off-label*“, d. h. außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs, verwendet (s. Abschnitt 3.1.5.5). Darüber hinaus wird Melatonin gegenwärtig in Deutschland auch als Bestandteil bestimmter NEM sowie angereicherter Lebensmittel vermarktet (s. Abschnitt 3.1.3.1 und 3.2.3). Zudem kann es in manchen herkömmlichen Lebensmitteln als natürlich vorkommender Inhaltsstoff nachgewiesen werden.

3.1.3.1 Verwendung melatoninhaltiger NEM

Der Absatz melatoninhaltiger NEM auf dem Weltmarkt nimmt gemäß (Statista, 2023a, b) stetig zu. Laut *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES)⁸ gehören NEM mit Melatonin in den USA zu den 15 am häufigsten verwendeten NEM (Matura et al., 2022).

Im Untersuchungszeitraum 2007–2008 konsumierten in den USA 0,4 % der Befragten Melatonin, wohingegen es 2017–2018 bereits 4,3 % waren (Cowan et al., 2022).

Die Prävalenz des Konsums melatoninhaltiger NEM bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≤ 19 Jahren in den USA betrug – basierend auf Daten aus der NHANES – 1,3 % im Zeitraum 2017–2018 und unterschied sich zwischen den Altersgruppen (höchster Konsum in der Altersklasse von 12–19 Jahren) (Stierman et al., 2020).

Kürzlich publizierte Ergebnisse einer online durchgeführten Elternbefragung von 933 Kindern zwischen 1 und 13 Jahren in den USA zeigten, dass innerhalb der letzten 30 Tage vor Befragung etwa jedes fünfte Kind (19,4 %, $n = 34$) zwischen 10 und 13 Jahren, 18,5 % ($n = 68$) der Kinder im Alter von 5 bis 9 Jahren und 5,6 % ($n = 25$) der 1–4-jährigen Kinder NEM mit Melatonin von ihren Eltern erhalten hatten, insbesondere in der Darreichungsform als Kautabletten (27,0 %) oder als Darreichungsform, die Süßigkeiten ähnelt (z. B. Gummidrops) (64,3 %). Der von den Eltern berichtete mediane Einnahmezeitraum betrug für 1–4-jährige Kinder 12 Monate (Range: 1,0–30,0 Monate), für Kinder im Alter von 5–9 Jahren 18 Monate (Range: 0–66,0 Monate) und für 10–13-jährige Kinder 21 Monate (Range: 0–108,0 Monate). Die Kinder im Alter von 1–4 Jahre nahmen pro Dosis im Median (Range) 0,5 (0,25–2,0) mg Melatonin auf bzw. 1,0 mg (0,25–5,0) im Alter von 5–9 Jahren bzw. 2,0 (0,25–10,0) mg Melatonin im Alter von 10–13 Jahren auf, wie den Eltern berichteten. Dabei wurde Melatonin am häufigsten entweder an einem Tag in der Woche oder an jedem Tag in der Woche verabreicht (Hartstein et al., 2024).

Datenlage zur Verwendung melatoninhaltiger NEM in Deutschland

Für Deutschland liegen derzeit keine wissenschaftlichen Daten zur Schätzung des konkreten Konsums melatoninhaltiger NEM in der Bevölkerung vor. In den Medien werden melatoninhaltige NEM in verschiedenen Darreichungsformen (als Kapseln, Sprays, Pulver, Ampullen, *Softgum*) von den Herstellern in Deutschland in den letzten Jahren intensiv als Einschlafhilfe (zur Verkürzung der Einschlafzeit) beworben; auch das Spektrum der Angebote melatoninhaltiger NEM in Drogerien und Apotheken ist parallel dazu gewachsen.

Um zu untersuchen, ob sich dieser Trend auch in der Anzahl der Produktneueinführungen von NEM, die Melatonin als Zutat enthalten, zeigt, wurde eine Abfrage in der Mintel (Market Intelligence)-Datenbank durchgeführt. Die Mintel-Datenbank beinhaltet neu in Verkehr gebrachte verpackte Produkte und kategorisiert diese u. a. nach Zutaten. Die Recherche erfolgte in den Unterkategorien Tee, Vitamine und NEM, Schlafhilfen sowie Ersatzgetränke für Ernährung und Mahlzeiten. Die Auswertung der Abfrage der Mintel-Datenbank von NEM in Deutschland mit der Zutat Melatonin, die im Zeitraum zwischen Januar 2016 und November 2022 neu in den Handel gelangten, umfasste 84 Nennungen von Lebensmittel-Produkten – davon waren 34 als neue Produkte deklariert sowie 45 als neue Produktvariante bzw. Sortimentserweiterung oder Wiedereinführung (Mintel, 2022).

⁸ Die NHANES ist eine landesweit repräsentative, kontinuierliche Querschnittserhebung in der US-Bevölkerung, die vom CDC *National Center for Health Statistics* (NCHS) durchgeführt wird.

Die Abbildung 2 zeigt eine Übersicht der Anzahl der Nennungen jährlicher Produktneueinführungen von melatoninhaltigen Nahrungsmitteln. Im Verlauf der sechs Jahre (2016–2022) stieg die Anzahl von Nennungen neuer Produkte deutlich an – insbesondere ab dem Jahr 2020. Im Zeitraum von 2017–2019 traf das auf neun Nennungen zu. Im Vergleich dazu stieg im Zeitraum von 2020–2022 die Anzahl der Nennungen um 800 % auf 73 Nennungen.

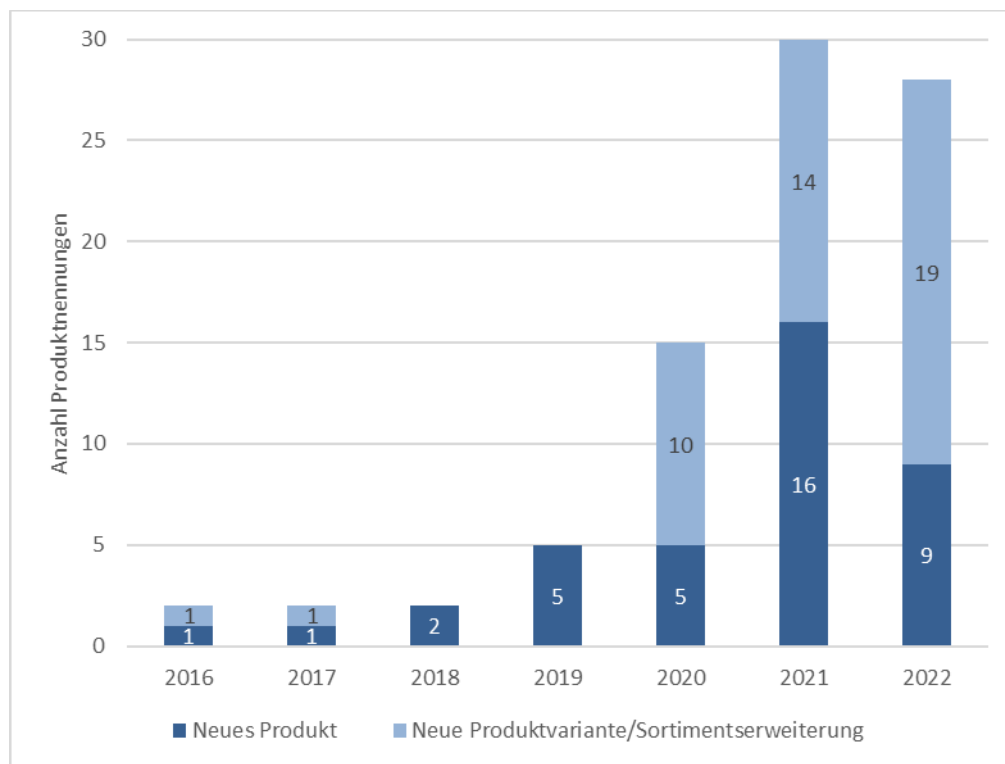


Abb. 2: Anzahl der Nennungen von Melatonin als Zutat in Produktneueinführungen (Nahrungsergänzungsmitteln), nach Erfassungsjahr in Mintel (Zeitraum 01/2016–11/2022).

Die auf dem Etikett angegebene Verzehrempfehlung pro Tag reichte von 0,1 mg bis 3 mg Melatonin (auf Basis der Eintragungen in Mintel). Alle Produkte enthielten neben Melatonin auch weitere Zutaten, beispielsweise Vitamine (Vitamin B12, Vitamin D3, Vitamin C, Vitamin B6, Vitamin E, Nicotinamid), Mineralstoffe (Zink, Magnesium, Calcium, Eisen, Biotin, Selen), pflanzliche Stoffe (Extrakte von Melisse, Schlafbeere, Passionsblumenkraut, Baldrianwurzel, Baikal-Helmkraut, weißer Pfingstrosenwurzel, Hopfen, Lavendel, Acerolafrucht, Kamille, Grüntee, Bambussprossen, Afrikanischer Schwarzbohne, schwarzem Pfeffer, Kakaobohnen; Konzentrate von Karotte, Kürbis, Trauben, Aroniabeeren, Hibiskus, Kirsche, Apfel, Heidelbeere, Johannisbeere, Zitrone) sowie weitere Stoffe/Substanzen wie Spirulina-Pulver, Sango-Meereskorallenpulver, Hanfsamenöl, Rapsöl, Taurin, Carnitin oder Gamma-Aminobuttersäure (GABA).

Zehn der 84 Produkte enthielten zudem die Aminosäure L-Tryptophan als Zutat.

Insgesamt ist auf Basis der bezüglich der Mintel-Datenbank durchgeführten Recherchen festzustellen, dass in Deutschland in den letzten Jahren zunehmend melatoninhaltige NEM auf den Markt gekommen sind, insbesondere in den Jahren ab 2019. Die leichtere

Verfügbarkeit von melatoninhaltigen NEM im Handel (erhältlich in Drogerien, in Apotheken und im Online-Handel) und die zunehmende Verwendung von Melatonin spiegeln sich in der Anzahl der auf den Markt gebrachten Produkte wider.

Auf Basis einer kursorisch durchgeführten Internetrecherche hat das BfR sowohl NEM-Produkte identifiziert, die Formulierungen mit sofortiger Melatonin-Freisetzung enthalten, als auch Produkte, aus denen Melatonin verzögert freigesetzt wird, sowie Produkte mit einer Kombination aus beiden Formulierungen. Zudem zeigte sich, dass insbesondere über Online-Plattformen auch NEM mit höheren Tageszufuhrempfehlungen als 3 mg (z. T. in Form von Tabletten oder Gummidrops mit Dosierungen bis zu 10 mg Melatonin pro Tablette/Gummidrops) angeboten werden.

Im Rahmen kursorisch durchgeführter Recherchen hat das BfR zudem identifiziert, dass Anfang 2024 auf dem deutschen Markt ein melatoninhaltiges NEM in Form eines Gummidrops speziell für Kinder mit einer Dosierung von 0,5 mg Melatonin eingeführt und gelistet wurde. Auf der Verpackung wird als Verzehrempfehlung angegeben, dass 1–2 Weichgummis 30 Minuten vor dem Schlafengehen eingenommen, mindestens 6 Stunden Schlaf danach ermöglicht werden sollen und das Produkt für Kinder ab 4 Jahre geeignet sei. Dies entspricht einer empfohlenen Tageszufuhrempfehlung von bis zu 1 mg Melatonin.

3.1.3.2 Verwendung von Melatonin über Arzneimittel

Melatonin wird als Arzneistoff in bestimmten verschreibungspflichtigen Arzneimittelprodukten unter entsprechender Indikation oder „*off-label*“, d. h. außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs, verwendet. In Deutschland sind derzeit verschiedene verschreibungspflichtige Arzneimittel mit Melatonin zur Behandlung von Schlafstörungen zugelassen. Autorisierte Indikationen betreffen Erwachsene ab 55 Jahren (z. B. als bestimmte Formulierungen mit verzögerter Freisetzung, in einer Dosierung von 2 mg pro Tag, dabei aber mit einer Begrenzung der Einnahmedauer zunächst auf einen Zeitraum von bis zu 13 Wochen (EMA, 2007; EMA, 2022)).

Eine andere Indikation betrifft ein weiteres melatoninhaltiges Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung und bezieht sich auf die Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASD) oder mit Smith-Magenis-Syndrom, einer komplexen genetischen Erkrankung (Mikrodeletionssyndrom 17p11.2 (EMA, 2021b)). Laut EMA sollte bei dieser Behandlung in regelmäßigen Abständen eine ärztliche Kontrolle des Therapieverlaufs und -erfolgs erfolgen.

Melatoninhaltige Präparate sind in bestimmten Ländern Europas wie Dänemark und Schweden nur als rezeptpflichtige Arzneimittel erhältlich. Zur Verwendung von Melatonin über verschreibungspflichtige Medikamente liegen drei klinische, registerbasierte Kohortenstudien vor – aus Dänemark eine Studie aus dem Jahr 2022 (Bliddal et al., 2022) sowie zwei Studien aus Schweden aus dem Jahr 2021 (Kimland et al., 2021) und 2022 (Tedroff et al., 2022).

In der dänischen Studie (Bliddal et al., 2022) wurde die Verwendung von Melatonin als verschreibungspflichtiges Medikament bei dänischen Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (n = 43.652; Durchschnittsalter 16 Jahre) im Zeitraum 2012–2019 untersucht. Die Inzidenz der Melatonin-Einnahme stieg zwischen 2012 und 2019 von 2,4 auf 3,9/1.000 Personenjahre, die hauptsächlich auf die häufigere Verwendung bei jungen Frauen (15–24 Jahre) zurückzuführen war (Prävalenz: 4,6 (2012) bzw. 10,3 pro 1000 Personen (2019)).

In Schweden erhielten im Jahr 2017 fast 2 % der pädiatrischen Bevölkerung im Alter von 0–17 Jahren mindestens ein Melatonin-Rezept. Von den Kindern in der Altersgruppe 5–9 Jahre, die 2009 eine Melatonin-Therapie begonnen hatten, erhielten 15 % der Mädchen und 17 % der Jungen auch acht Jahre später weiterhin Melatonin auf Rezept. Vier von fünf Kindern, denen Melatonin verschrieben wurde, erhielten gleichzeitig auch Psychopharmaka (Kimland et al., 2021).

In der dritten Studie (Tedroff et al., 2022) hatten 9.980 Personen im Alter zwischen 0 und 25 Jahren (Studienpopulation) in der Region Stockholm im Jahr 2016 mindestens ein Melatonin-Rezept erhalten und wurden 3 Jahre lang beobachtet. Davon hatten nur 20 % die Diagnose einer Schlafstörung, 65 % eine neuropsychiatrische Diagnose. Fast 50 % der Kohorte erhielt während des gesamten Studienzeitraums Melatonin. Die Dauermedikation war bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren am weitesten verbreitet, 7 von 10 Personen nahmen nach drei Jahren noch Melatonin ein.

Die Autoren aller drei Studien wiesen auf die kontinuierliche Zunahme der Verwendung von Melatonin über Arzneimittel bei Kindern sowie auf den hohen Anteil jüngerer Kinder, denen Melatonin langfristig verschrieben wurde, hin und unterstrichen die Notwendigkeit der Durchführung weiterer Studien, insbesondere zur langfristigen Verwendung von Melatonin.

Zudem wurde hervorgehoben, dass insbesondere im Rahmen der therapeutischen Verwendung von Melatonin bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten die betroffenen Kinder häufig auch mit anderen Arzneimitteln (Psychopharmaka u. a.) behandelt werden.

Das BfR weist darauf hin, dass Melatonin in experimentellen klinischen Studien außerdem in Bezug auf die Behandlung von bestimmten Krebserkrankungen, kardiovaskulären oder neurogenerativen Erkrankungen, gastrointestinalen Beschwerden, T2DM, Adipositas, Schmerzleiden, Depressionen sowie in der neonatologischen und gynäkologischen Medizin untersucht wird (Posadzki et al., 2018). Eine Beurteilung darüber, ob oder inwiefern eine Wirksamkeit von Melatonin in Bezug auf die erforschten Anwendungen bestehen könnte, ist nicht Gegenstand der gegenwärtigen Risikobewertung.

3.1.3.3 Melatonin-Gehalt in Lebensmitteln und Aufnahme von Melatonin über den Verzehr von Lebensmitteln

Eine Biosynthese von Melatonin findet in vielen Spezies statt, u. a. auch in bestimmten Bakterien, Algen, Pilzen sowie Pflanzen (Hardeland und Poeggeler, 2003; Meng et al., 2017). Im Jahr 1995 wurde Melatonin erstmals in (essbaren) Pflanzen nachgewiesen (Dubbels et al., 1995; Hattori et al., 1995). Es wird vermutet, dass Melatonin eine physiologische Funktion im Sinne einer Erhöhung der Widerstandsfähigkeit der Pflanze gegenüber verschiedenen biotischen und abiotischen Stressfaktoren (z. B. Trockenheit, Kälte, UV-Strahlung) einnehmen könnte. Darüber hinaus scheint Melatonin als Wachstumsregulator im Rahmen der pflanzlichen Entwicklung zu fungieren (Xia et al., 2020).

Demnach ist Melatonin sowohl in vielen Lebensmitteln tierischen als auch pflanzlichen Ursprungs nachweisbar (Tan et al., 2014). Es liegen große Unterschiede in den Melatonin-Gehalten verschiedener pflanzlicher und tierischer Nahrungsmittel vor, die von Pikogramm Melatonin pro Gramm (g) bis Mikrogramm pro Gramm Lebensmittel reichen (Meng et al., 2017).

Auch bei einzelnen Lebensmitteln kann der natürliche Melatonin-Gehalt stark schwanken. Unterschiedliche Faktoren wie Umweltfaktoren (Temperatur, Dauer und Intensität der Sonnenbestrahlung, etwaiger Schädlingsbefall) oder der Reifungsprozess beeinflussen beispielsweise die Melatonin-Konzentrationen in Pflanzen.

In Getreidearten wie Weizen, Gerste oder Hafer wurde zum Teil ein relativ hoher mittlerer Melatonin-Gehalt gemessen, z. B. um 125 ng pro g Frischgewicht (FW) in Weizen (Hardeland und Poeggeler, 2003).

Vergleichsweise niedrigere Melatonin-Gehalte wurden in bestimmten Stichproben tierischer Lebensmittel gemessen, beispielsweise um 3,7 ng pro g in Proben vom Lachs oder um 2,5 ng pro g in Schweinefleischproben (Tan et al., 2014). In gerösteten Kaffeebohnen wurden zum Teil höhere Werte gemessen, z. B. in einem Fall Werte um 9.600 ng pro g Trockengewicht in einer bestimmten Kaffeebohnencharge. Auch Bier und Wein können natürlicherweise geringe Mengen an Melatonin enthalten (Kocadağlı et al., 2014; Ramakrishna et al., 2012; Stege et al., 2010).

Das Hormon Melatonin und die Aminosäure L-Tryptophan sind natürlich vorkommende Substanzen in Milch von Säugetieren (Caba-Flores et al., 2022). Die Konzentrationen der beiden Substanzen unterliegen dabei einem zirkadianen Rhythmus mit einem Melatonin-Peak zwischen zwei und vier Uhr und einer Tryptophan-Akrophase um ca. vier Uhr nachts (Sánchez et al., 2013).

Die Milch von Kühen, die nachts in der Dunkelheit gemolken werden („Nachtmilch“), weist eine höhere Melatonin-Konzentration auf als Tagesmilch (Peuhkuri et al., 2012a). Milagres et al. zeigten in einer Studie an Ratten, dass der Verzehr von Nachtmilch (Melatonin-Konzentration 39,4 ng/L) im Vergleich zu Tagesmilch (4,03 ng/L) die zirkulierende Melatonin-Konzentration bei Ratten signifikant erhöhte (26,5 %). Wurde die Nachtmilch zusätzlich noch mit Tryptophan (2,5 g/L) angereichert, stieg die Konzentration von Melatonin im Plasma von Ratten signifikant an (um 35,5 %) (Milagres et al., 2014).

Eine Reihe weiterer Untersuchungen erbrachte indirekte Hinweise darauf, dass auch der Verzehr melatoninhaltiger Lebensmittel zu einer Erhöhung von Melatonin-Spiegeln im Körper führen könnte (Garrido et al., 2010; Howatson et al., 2012; Maldonado et al., 2009; Sae-Teaw et al., 2013).

So führte beispielsweise der Verzehr von bestimmten Kirschen (200 g) zu einer erhöhten Ausscheidung des Melatonin-Metaboliten 6-Sulfatoxymelatonin im Urin (Garrido et al., 2010). Nach der Einnahme von Fruchtsaft aus einem Kilogramm Ananas oder aus einem Kilogramm Orangen bzw. nach dem Verzehr von zwei Bananen wurden bei Probanden höhere Serumspiegel an Melatonin gemessen (Sae-Teaw et al., 2013). Allerdings wurden in beiden genannten Studien die Melatonin-Gehalte der zugeführten Lebensmittel nicht angegeben, so dass nicht abschließend beurteilt werden kann, in welchem Ausmaß eventuell vorhandenes Melatonin aus den Lebensmitteln direkt die Erhöhung der Melatonin-Serumspiegel ausmachte bzw. im Körper zu dem im Urin nachgewiesenen Metaboliten umgewandelt wurde. In der Studie von Howatson et al. (2012) wurde nach Verabreichung von Kirschsaftkonzentrat (entsprechend einer Zufuhr von bis zu 200 Kirschen mit insgesamt etwa 85,2 Mikrogramm Melatonin pro Tag) eine leichte Erhöhung der Urinausscheidung des Metaboliten 6-Sulfatoxymelatonin (um ca. 17 %) beobachtet

(Howatson et al., 2012). Allerdings wurde hier nicht Melatonin selbst im Plasma oder Serum bestimmt.

Insgesamt lässt sich aus diesen Studien nicht zurückschließen, welche Aufnahme von Melatonin über Lebensmittel einer definierten Aufnahme von isoliertem Melatonin über NEM im Hinblick auf die Ausbildung von bestimmten Melatonin-Konzentrationen im Blut des Menschen entspricht.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Melatonin natürlicherweise in geringen Mengen (von Pikogramm pro Gramm bis Mikrogramm pro Gramm) in Lebensmitteln – insbesondere pflanzlichen Lebensmitteln – vorkommt.

Die in Studien ermittelten Werte der Melatonin-Gehalte in Lebensmitteln variieren stark. Das könnte – neben verschiedenen Extraktions- und Detektionsmethoden – auf eine hohe natürliche Schwankungsbreite sowie mögliche sortenspezifische, saisonale, regionale oder umweltbedingte Unterschiede eines Nahrungsmittels zurückzuführen sein.

Des Weiteren ist bei der Aufnahme von Melatonin aus Nahrungsmitteln ein möglicher Matrixeffekt je nach Komposition und Verarbeitung des Nahrungsmittels und eine daraus resultierende unterschiedliche orale Bioverfügbarkeit denkbar. Insbesondere ist zu berücksichtigen, dass Melatonin in NEM in isolierter Form als Bolus zugeführt wird (bei Präparaten mit schneller Freisetzung) bzw. nur für eine verzögerte systemische Aufnahme (bei *Sustained-release*-Präparaten) zur Verfügung steht. Hieraus können sich nach Zufuhr der gleichen Dosis an exogenem Melatonin unterschiedliche Melatonin-Plasmakonzentrations-Zeitverläufe ergeben.

Das BfR weist darauf hin, dass ein Vergleich von natürlichen Melatonin-Gehalten in herkömmlichen Lebensmitteln, z. B. in bestimmten Früchten, mit Gehalten an isoliertem Melatonin in NEM aus den o. g. Gründen schwierig ist und somit nur eine sehr limitierte Aussagekraft für die Risikobewertung von melatoninhaltigen NEM hat. Insbesondere kann aus der angenommenen Unbedenklichkeit des Verzehrs bestimmter Lebensmittel, die Melatonin enthalten könnten, nicht auf die Unbedenklichkeit der Zufuhr über NEM geschlossen werden.

3.1.4 Nach der Verordnung (EU) Nr. 432/2012 zulässige Werbeaussagen zu Melatonin

Für Melatonin wurden mehrere gesundheitsbezogene Werbeaussagen durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) wissenschaftlich bewertet (EFSA, 2010, 2011). Auf Basis der Bewertungen durch die EFSA wurden später zwei Aussagen auf EU-Ebene zugelassen: „Melatonin trägt dazu bei, die Einschlafzeit zu verkürzen“ und „Melatonin trägt zur Linderung der subjektiven Jetlag-Empfindung bei“.

Die Bedingungen für die Verwendung der Angabe „Melatonin trägt dazu bei, die Einschlafzeit zu verkürzen“ lauten gemäß Verordnung (EU) 432/2012: *„Die Angabe darf nur für Lebensmittel verwendet werden, die 1 mg Melatonin je angegebene Portion enthalten. Damit die Angabe zulässig ist, sind die Verbraucher darüber zu unterrichten, dass sich die positive Wirkung einstellt, wenn kurz vor dem Schlafengehen 1 mg Melatonin aufgenommen wird“*.

Für die Verwendung der Angabe „Melatonin trägt zur Linderung der subjektiven Jetlag-Empfindung bei“ lauten hingegen die Bedingungen: *„Die Angabe darf nur für Lebensmittel verwendet werden, die mindestens 0,5 mg Melatonin je angegebene Portion enthalten.“*

Damit die Angabe zulässig ist, sind die Verbraucher darüber zu unterrichten, dass sich die positive Wirkung einstellt, wenn am ersten Reisetag kurz vor dem Schlafengehen sowie an den ersten Tagen nach Ankunft am Zielort mindestens 0,5 mg aufgenommen werden“.

Es ist jedoch anzumerken, dass in den Erwägungsgründen zur Verordnung (EU) Nr. 432/2021 unter (17) auch auf Folgendes hingewiesen wird: *„Für den Zusatz von Stoffen zu Lebensmitteln bzw. ihre Verwendung in Lebensmitteln wie auch für die Einstufung von Produkten als Lebensmittel oder Arzneimittel gelten spezifische EU- und einzelstaatliche Rechtsvorschriften. Eine gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 getroffene Entscheidung über eine gesundheitsbezogene Angabe, wie die Aufnahme in die Liste zulässiger Angaben gemäß Artikel 13 Absatz 3 der genannten Verordnung, ist nicht gleichbedeutend mit einer Zulassung für das Inverkehrbringen des Stoffes, auf den sich die Angabe bezieht, einer Entscheidung darüber, ob der Stoff in Lebensmitteln verwendet werden darf, bzw. einer Einstufung eines bestimmten Produkts als Lebensmittel“.*

Auch kann aus einer positiven Bewertung durch die EFSA für eine gesundheitsbezogene Aussage für eine bestimmte Substanzanwendung nicht zwangsläufig eine gesundheitliche Unbedenklichkeit der Anwendung abgeleitet werden: *„The present opinion does not constitute, and cannot be construed as, an authorisation to the marketing of the food/food constituent, a positive assessment of its safety, nor a decision on whether the food/food constituent is, or is not, classified as foodstuffs (...)“* (EFSA, 2011).

Aus Sicht der Risikobewertung stellen somit die Substanzdosierungen, für die bestimmte autorisierte gesundheitsbezogene Angaben zu Melatonin gelten, keine ausreichende Basis für eine Ableitung von gesundheitsbasierten Richtwerten oder maximal tolerierbaren Aufnahmemengen von Melatonin in Lebensmitteln (NEM) dar, da die wissenschaftliche Bewertung gesundheitsbezogener Werbeaussagen nicht einer Sicherheitsbewertung im Sinne einer gesundheitlichen Risikobewertung entspricht.

3.1.5 Gefährdungspotenzial

3.1.5.1 Befunde zur Toxizität von Melatonin aus Tierstudien und *In-vitro*-Studien

Nachfolgende Angaben zur Toxizität von Melatonin beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf Studien, die in den Berichten „*Assessment reports*“ der EMA für zugelassene Arzneimittel auf Melatonin-Basis (EMA, 2007, 2018) zusammengefasst wurden, sowie auf Studien, die von der französischen Behörde für Lebensmittelsicherheit, Umweltschutz und Arbeitsschutz (ANSES, 2018), der australischen *Therapeutic Goods Administration* (TGA, 2009), der schwedischen *Medical Products Agency* (MPA, 2020), dem *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS, 2010) oder im Rahmen des US-amerikanischen *National Toxicology Program* (NTP, 1996) referiert wurden.

Bis auf wenige Ausnahmen (z. B. im Falle der Daten zur akuten Toxizität), sind dem BfR die Originalpublikationen bzw. Studienberichte zu präklinischen Daten nicht verfügbar.

3.1.5.1.1 Akute orale Toxizität

Daten zur akuten oralen Verabreichung von Melatonin weisen auf eine vergleichsweise niedrige akute Toxizität hin. Bei männlichen Mäusen und Sprague-Dawley-Ratten führte eine einmalige orale Gabe (über Gavage) von 400 mg/kg Körpergewicht (KG) zu Vasodilatation, Piloarreaktion, Ptosis, Muskelrelaxation sowie zu einer deutlichen Verminderung der

motorischen Aktivität und Ataxie. Unter höheren Dosierungen (Dosis wird in Originalpublikation nicht angegeben) kam es vor dem Tod der Tiere zur Beeinträchtigung der Halte- und Stellungsreflexe, einer deutlichen Abnahme der Körpertemperatur und Atemnot. Die berechnete mittlere letale Dosis (LD50) lag bei 1.250 mg/kg KG bei Mäusen und >3.200 mg/kg KG bei Ratten (Sugden, 1983).

3.1.5.1.2 Subakute orale Toxizität

In einer von dem SCCS referierten Studie aus dem Jahre 2003 zur subakuten Toxizität wurden unter wiederholter oraler Gabe von Melatonin in Dosierungen von 0; 0,005; 0,05; 5; 50 oder 200 mg/kg KG pro Tag über 14 Tage bei Ratten keine klinischen Symptome, verfrühten Todesfälle, dosisabhängigen Körper- oder Organgewichtsveränderungen, größeren Läsionen oder histopathologischen Befunde beobachtet. Der eigentliche Studienbericht liegt dem BfR nicht vor.

3.1.5.1.3 Subchronische orale Toxizität (90 Tage)

Hämatologische Beobachtungen

Dagegen führte in einer von der EMA referierten Studie, bei denen behandelte juvenile Ratten über 14 Tage lang Dosierungen von 20, 80 oder 160 mg/kg KG Melatonin pro Tag erhielten, die wiederholte orale Gabe von 160 mg/kg KG/Tag zu einer minimalen, aber nicht reversiblen vermehrten extramedullären Hämatopoese in der Milz.

Wurde die Dosis von 160 mg/kg KG pro Tag juvenilen Ratten über 70 Tage verabreicht, wurde bei weiblichen Tieren ebenfalls eine nicht reversible extramedulläre Hämatopoese der Milz beobachtet. Zudem wurden bei dieser Dosis in weiblichen Tieren weitere Effekte festgestellt (erhöhtes Milzgewicht sowie erhöhte Retikulozyten-Spiegel), die sich jedoch nach einer Erholungsphase von 14 Tagen als reversibel zeigten (EMA, 2018).

In einer Studie an Hunden über sechs Monate mit Dosierungen von 0,4; 1,5 oder 8 mg/kg KG pro Tag wurde von erhöhten Blutzuckerwerten zu bestimmten Zeitpunkten sowie von einer Kapsel-Fibrosiderose der Milz berichtet, jedoch ohne zu spezifizieren, wie häufig und bei welcher Dosis diese Effekte auftraten (EMA, 2018).

Hepatische Effekte

In der bereits erwähnten subchronischen Studie an juvenilen weiblichen und männlichen Ratten zeigte sich nach 70 Tagen bei der höchsten Dosierung (160 mg/kg KG pro Tag) ein reversibel erhöhtes Lebergewicht sowie ein reversibel erhöhter Gesamtbilirubin-Spiegel bei weiblichen Ratten (EMA, 2018).

Auch in einer kombinierten Toxizitäts- und Kanzerogenitätsstudie (13-Wochen-Toxizitätsstudie mit anschließender vierwöchiger Erholungsphase, gekoppelt an eine 26-Wochen-Toxizitäts- und 104-Wochen-Kanzerogenitätsphase), in der Dosierungen von 15, 75 und 150 mg/kg KG pro Tag verabreicht wurden, wurde ein leicht erhöhtes Lebergewicht bei erwachsenen Ratten nach 13 Wochen (um 10–13 % bei männlichen und 8–10 % bei weiblichen Tieren) bei der mittleren und hohen Dosis (75 und 150 mg/kg KG pro Tag) beobachtet. Dieser Effekt war reversibel nach der vierwöchigen Erholungsphase. Nach 26 Wochen zeigte sich nur noch unter der hohen Dosis ein leicht erhöhtes Lebergewicht bei männlichen Ratten (7 %). Nach 104 Wochen wurden keine Lebergewichte erfasst. Zusätzlich wurde histopathologisch bei männlichen Ratten unter 150 mg/kg KG pro Tag insbesondere

nach 13 Wochen und weniger häufig nach 26 Wochen eine geringgradige zentrilobuläre hepatische Hypertrophie festgestellt, die als ebenfalls reversibel bewertet wurde. Nach der 104-Wochen-Phase wurden mikroskopisch keine Veränderungen der Leber festgestellt (EMA, 2018; TGA, 2009). Auf Basis dieser Daten identifizierte das Panel der TGA einen NOAEL für reversible Leberveränderungen bei Ratten von 15 mg/kg KG pro Tag.

In einer 6-Monats-Studie an Hunden, bei der Tiere in den behandelten Gruppen Melatonin-Dosierungen von 0,4 mg/kg KG, 1,5 mg/kg KG oder 8 mg/kg KG pro Tag erhielten, wurden nach 6 Monaten Lebergewichtserhöhungen ab der mittleren Dosis (weibliche Tiere) bzw. bei der höchsten Dosis (männliche Tiere) beobachtet. Diese Erhöhungen betrugen bei weiblichen Hunden 7–16 % (bei 1,5 und 8 mg/kg KG pro Tag) und bei männlichen Hunden 11 % (bei 8 mg/kg KG pro Tag) und traten somit bei weit geringeren Dosierungen auf als die Lebergewichtserhöhungen, die in den mehrmonatigen und 26-Wochen-Rattenstudien beschrieben wurden.⁹

Zusätzlich zeigte sich unter jeder Dosierung (0,4; 1,5 und 8 mg/kg KG pro Tag) eine chronische Entzündung der Leber bei vier von acht Hunden je Dosis im Vergleich zu einem von acht Hunden der Kontrolle (EMA, 2018; TGA, 2009).

Insgesamt wurden in mehreren von der EMA und der TGA referierten Studien, die bei Ratten die wiederholte orale Melatonin-Gabe (mittels Gavage) über einen Zeitraum zwischen 70 Tagen und 104 Wochen umfassten, Effekte auf die Leber (erhöhtes Lebergewicht, erhöhte Bilirubinspiegel, zentrilobuläre Hypertrophie) beobachtet. Bei Hunden, die über sechs Monate Melatonin erhielten, zeigte sich neben einer Lebergewichtserhöhung auch eine chronische Leberentzündung (EMA, 2018; TGA, 2009).

Schilddrüse und Schilddrüsenhormonsystem

In einer vom SCCS referierten 90-Tagesstudie, die 2003 publiziert wurde, erhielten Ratten Dosierungen von 0; 0,005; 0,05; 5; 50 oder 200 mg/kg KG pro Tag. In den mit Melatonin behandelten Gruppen wurden keine veränderten Organgewichte beobachtet. Ab einer Dosis von 0,05 mg/kg KG pro Tag traten erhöhte T3- und T4-Werte auf, histologisch zeigten sich jedoch keine thyreoidalen Auffälligkeiten. Aufgrund weiterer behandlungsbedingter, z. T. unerwünschter Effekte, wie einer dunklen Färbung der Faeces bei 50 und 200 mg/kg KG pro Tag sowie eines dilatierten Uterus bei einem Tier unter 50 mg/kg KG pro Tag, betrachtete das SCCS in dieser Studie die Dosis von 5 mg/kg KG pro Tag als NOAEL, wobei dieser NOAEL als vorläufig angesehen wurde. Das SCCS betonte, dass eine Feststellung eines NOAEL basierend auf dieser Studie aufgrund der mangelhaften Beschreibung der Studie und der fehlenden Verfügbarkeit der Originaldaten schwierig sei (SCCS, 2010).

In der bereits oben unter „hepatische Effekte“ erwähnten kombinierten Toxizitäts- und Kanzerogenitätsstudie, die von der EMA und der TGA referiert wurde, und bei den Dosierungen von 15, 75 und 150 mg/kg KG pro Tag an Ratten verabreicht wurden, wurden nach 13, 78 und 104 Wochen Plasmahormonspiegel an Thyreoidea stimulierendem Hormon (TSH) sowie an T3 und T4 bestimmt. Hinsichtlich der T3- und T4-Spiegel zeigten sich zu den beobachteten Zeitpunkten keine Veränderungen. Zu allen drei Zeitpunkten wurde jedoch unter 150 mg/kg KG pro Tag ein mindestens zweifacher Anstieg der TSH-Spiegel bei männlichen Tieren gemessen. Nach 26 Wochen wiesen ab 75 mg/kg KG pro Tag einige

⁹ Ob es sich in den genannten Studien um relative oder absolute Organgewichtsveränderungen handelte, wurde in den Berichten der EMA (2018) und des TGA (2009) nicht spezifiziert.

männliche und weibliche Tiere dosisabhängig dunkle Schilddrüsen auf, einhergehend mit mikroskopischer Kongestion/Hämorrhagie. Zunehmend dunkle und vergrößerte Schilddrüsen wurden ab derselben Dosis nach 104 Wochen beobachtet sowie mikroskopisch ein substanzabhängiger Anstieg in der Häufigkeit und Ausprägung von Schilddrüsen-Pigment sowie einer Schilddrüsenfollikelzell-Hypertrophie. Unter der höchsten Dosierung von 150 mg/kg KG pro Tag wurden bei männlichen Tieren nach 104 Wochen vermehrt follikuläre Schilddrüsenkarzinome sowie ein statistisch signifikanter Anstieg von Hypophysenadenomen festgestellt (EMA, 2018; TGA, 2009). Auf Basis der Daten dieser Studie identifizierte das Panel der TGA einen NOAEL für nicht-neoplastische Schilddrüsenveränderungen bei Ratten von 15 mg/kg KG/Tag.

In der von der TGA und der EMA referierten Studie bei Hunden über 6 Monate wurden leicht erhöhte Schilddrüsenorgane in männlichen Tieren (8 %) bei 8 mg/kg KG pro Tag und bei weiblichen Tieren (5–19 %) „Dosis unabhängig“ bei jeder Dosierung (0,4; 1,5 und 8 mg/kg KG) festgestellt (TGA, 2009). Zudem wurden Zysten an der Nebenschilddrüse und Hypophyse beobachtet, jedoch ohne Angabe, bei welcher Dosierung diese Effekte auftraten (EMA, 2018; TGA, 2009).

Insgesamt ist festzustellen, dass nach wiederholter Gabe von Melatonin über einen längeren Zeitraum (≥ 90 Tage) in verschiedenen Spezies (Ratten und Hunde) Veränderungen an der Schilddrüse bzw. am Schilddrüsenhormonsystem in den von dem SCCS, der TGA oder der EMA referierten Studien beobachtet wurden. Hinweise auf erste minimale Effekte bei der Ratte (erhöhte T3- und T4-Hormonspiegel) wurden ab 0,05 mg/kg KG/Tag beobachtet – wobei ihnen vom SCCS mangels weiterer Veränderungen an der Schilddrüse geringe Relevanz beigemessen wurde – während Hinweise auf Veränderungen an der Schilddrüse beim Hund (Vergrößerung der Schilddrüse) bei 0,4 mg/kg KG/Tag beschrieben wurden.

Die Festlegung eines allgemeinen NOAEL für Effekte auf die Schilddrüse/das Schilddrüsenhormonsystem auf Basis der oben genannten Studien ist aus Sicht des BfR mit hohen Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich daraus, dass dem BfR die Originaldaten der Studien nicht vorliegen und dass im Falle der vom SCCS referierten Rattenstudie die Relevanz der beobachteten Schilddrüsenhormonerhöhung in Frage gestellt wurde. Des Weiteren wurde unter dem *Lowest observed adverse effect level* (LOAEL) des Hundes (0,4 mg/kg KG/Tag) keine niedrigere Dosis getestet, so dass in diesem Fall der NOAEL nur mit $< 0,4$ mg/kg KG/Tag umschrieben werden kann. Auch kann aufgrund der dargelegten Unsicherheiten aus Sicht der Risikobewertung nicht abschließend beurteilt werden, ob sich die Empfindlichkeiten der getesteten Spezies Ratte und Hund in Bezug auf Veränderungen an der Schilddrüse bzw. im Schilddrüsenhormonsystem wesentlich unterscheiden.

Renale Effekte

In einer 90-Tagesstudie an Ratten, in der die Tiere Melatonin in niedrigen Dosierungen von 0,3; 1,2 bzw. 6 mg/kg KG pro Tag erhielten, wurden unter 6 mg/kg erhöhte relative Nierengewichte festgestellt (EMA, 2018).

Auch in der von der EMA und dem TGA referierten kombinierten Toxizitäts- und Kanzerogenitätsstudie bei Ratten mit höheren Dosierungen (15, 75 und 150 mg/kg KG/Tag) wurde ein geringfügig erhöhtes Nierengewicht unter 75 mg/kg KG/Tag (männliche Ratten) und 150 mg/kg KG/Tag (männliche und weiblichen Ratten) nach 13 Wochen festgestellt; dieser Effekt zeigte sich reversibel nach der vierwöchigen Erholungsphase. Auch nach 26 Wochen wurde bei männlichen Ratten ein erhöhtes Nierengewicht beobachtet, jedoch nur

unter 150 mg/kg. Organgewichte nach 104 Wochen wurden nicht erfasst. Makroskopisch wurde bei zwei weiblichen Ratten ein dilatiertes Nierenbecken unter der höchsten Dosis nach 13 Wochen festgestellt. Mikroskopisch wurden eine vermehrte renale Pigmentierung und eine zunehmend schwere chronische Nephropathie nach 104 Wochen bei 150 mg/kg KG pro Tag festgestellt. Für diese Studie wurde von dem Panel der TGA ein NOAEL von 15 mg/kg pro Tag für renale Effekte (erhöhtes Nierengewicht) identifiziert.

Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass in unterschiedlichen, von der EMA und TGA referierten Studien an Ratten Effekte auf die Nieren (reproduzierbar erhöhtes Nierengewicht, dilatiertes Nierenbecken, vermehrte renale Pigmentierung, chronische Nephropathie) nach wiederholter oraler Melatonin-Gabe (Gabe über einen Zeitraum zwischen 90 Tagen und 104 Wochen) beobachtet wurden. Erste Effekte (erhöhte relative Nierengewichte) wurden in einer der 90-Tagesstudien bereits bei 6 mg/kg KG pro Tag beschrieben.

3.1.5.1.4 Gentoxizität

Laut den vorliegenden Berichten anderer Behörden bzw. wissenschaftlicher Gremien lieferten *In-vitro*-Tests (Ames-Test, Test auf Genmutationen in Maus-Lymphom-Zellen und Chromosomenaberrationstest in humanen Lymphozyten) sowie *In-vivo*-Mikrokerntests bei Mäusen keine Hinweise auf ein gentoxisches Potential (EMA, 2018; SCCS, 2010; TGA, 2009). Auch der Hauptmetabolit von Melatonin (6-Hydroxymelatonin) zeigte sich im Ames-Test nicht mutagen (Neville et al., 1989).

3.1.5.1.5 Kanzerogenität

In der kombinierten Toxizitäts- und Kanzerogenitätsstudie bei Ratten wurden unter der höchsten Dosierung von 150 mg/kg KG bei männlichen Tieren nach 104 Wochen vermehrt follikuläre Schilddrüsenkarzinome (7 von 50 Tieren (14 %) im Vergleich zu 3 von 50 Tieren (6 %) der Kontrolle, statistisch nicht signifikant) sowie ein statistisch signifikanter Anstieg von Hypophysenadenomen festgestellt, von denen unter Melatonin-Gabe vier Fälle tödlich verliefen im Vergleich zu nur einem Fall in den Kontrollgruppen (EMA, 2018; TGA, 2009).

In Bezug auf die Karzinomentwicklung in der Schilddrüse hat das Panel der TGA keinen NOAEL spezifiziert, da die Tumorinzidenz ausschließlich unter der höchsten Dosis und bei Kontrolltieren erfasst wurde (TGA, 2009). Aus Sicht der EMA sowie der TGA könnten erhöhte TSH-Spiegel, wie sie in der Rattenstudie unter der Dosierung von 150 mg/kg KG/Tag nach 13, 26 und 104 Wochen beobachtet wurden, zu der Entwicklung der beobachteten Schilddrüsenkarzinome bei männlichen Ratten beigetragen haben. Das BfR schließt sich dieser Einschätzung an. Erhöhte TSH-Spiegel können u. a. zu einer verstärkten Proliferation der Follikelzellen der Schilddrüse führen. Eine Stimulation der Zellproliferation über einen längeren Zeitraum begünstigt die Bildung von Schilddrüsenadenomen, die im Laufe der Zeit auch eine Progression zu Karzinomen durchlaufen können (Hill et al., 1998).

Die EMA folgerte, da i) für Melatonin kein gentoxisches Potential nachgewiesen werden konnte und ii) die verabreichte Dosierung bei Ratten um ein Vielfaches höher lag als die Menge, die in der therapeutischen Anwendung beim Menschen zu erwarten ist, und iii) **eine langfristige Einnahme von Melatonin nicht empfohlen wird**, dass das kanzerogene Risiko für den Menschen als minimal anzusehen sei (EMA, 2007, 2018).

3.1.5.1.6 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Paternale Toxizität (in Bezug auf Hoden und akzessorische Geschlechtsdrüsen)

In einer Studie an juvenilen Ratten, die von der EMA referiert wurde und in der die Tiere über 70 Tage Dosierungen von 20, 80 oder 160 mg/kg KG pro Tag erhielten, zeigte sich ein signifikant höherer prozentualer Anteil abnormer Spermien unter jeder Dosierung (5 % bei 20 und 80 mg/kg KG/Tag; 9 % bei 160 mg/kg KG/Tag). Die EMA merkte jedoch dazu an, dass historische Kontrollen des Rattenstammes aus demselben Vertragslabor Werte von bis zu 21,5 % abnormer Spermien aufwiesen (EMA, 2018).

In einer anderen Studie, in der Ratten Melatonin in einer Dosierung von 0,3 oder 1,2 oder 6 mg/kg KG/Tag über einen Zeitraum von 90 Tagen oral erhielten, wurde unter der Höchstdosis von 6 mg/kg KG/Tag ein verringertes relatives Hodengewicht beobachtet.

Im Gegensatz dazu stellte die EMA fest, dass es in der kombinierten 13-, 26- und 104-Wochenstudie an Ratten, in der die Tiere mit 15, 75 oder 150 mg/kg KG/Tag behandelt wurden, bei 75 bzw. 150 mg/kg KG pro Tag nach 13 bzw. 26 Wochen bei männlichen Ratten zu einem erhöhten Hoden-, Nebenhoden- und Prostatagewicht¹⁰ kam (EMA, 2018).

Dagegen zeigten andere publizierte Studien, die vom BfR identifiziert wurden, bei männlichen Hamstern unerwünschte Effekte auf Hoden und Geschlechtsdrüsen. Pévet et al. beobachteten ein verringertes relatives und absolutes Gewicht der Hoden und akzessorischer Geschlechtsdrüsen bei Hamstern nach Zufuhr von 50 µg Melatonin pro Tag über einen Zeitraum von 8 Wochen über Trinkwasser (entspricht einer Aufnahme von etwa 0,7 mg/kg KG pro Tag zu Beginn der Studie) (Pévet und Haldar-Misra, 1982). Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei Tieren, die im Rahmen der Haltung täglich einer langen Hellperiode („*long-day photoperiod*“), d. h. jeweils einer Hellperiode von 14 Stunden, gefolgt von einer Dunkelperiode von 10 Stunden, ausgesetzt waren.

In zwei aktuelleren Studien erhielten männliche Hamster, die unter einem Hell-Dunkel-Zyklus mit langer Hellperiode (14 Stunden hell, 10 Stunden dunkel) gehalten wurden, über einen Zeitraum von 8 Wochen Melatonin am Abend als Futterpellet (etwa 0,6 oder 6 mg/kg KG pro Tag) bzw. per Gavage (0,15; 1,5 oder 15 mg/kg KG pro Tag) (Choi, 2019; Jeon et al., 2020). In den mit Melatonin behandelten Tieren wurden reduzierte Hodengewichte und eine reduzierte Hodenmasse (in cm³) ab 0,6 mg/kg KG/Tag bzw. 1,5 mg/kg KG pro Tag beobachtet. Dabei wurde bei einigen Tieren eine komplette Regression der Hoden festgestellt (Jeon et al., 2020). Zudem wurde ein reduziertes Gewicht der akzessorischen Geschlechtsdrüsen (Nebenhoden und Samenbläschen) dosisabhängig ab 0,15 mg/kg KG pro Tag beobachtet. Die regressiven Effekte durch Melatonin-Gabe wurden durch histologische Untersuchungen der Hoden und Nebenhoden, in denen u. a. auch eine dosisabhängige Abnahme an Spermatozyten festgestellt wurde, gestützt (Jeon et al., 2020). Das Körpergewicht und das Gewicht weiterer Organe zeigten sich durch Melatonin-Gabe hingegen nicht beeinflusst.

In Bezug auf die Versuche am Hamster ist anzumerken, dass die Fortpflanzung bzw. Fertilität saisonal gesteuert wird. Das Gewicht und die histologische Struktur von Hoden und akzessorischen Geschlechtsdrüsen werden durch den Hell-Dunkel-Zyklus beeinflusst. Auch

¹⁰ Ob es sich in den genannten Studien um relative oder absolute Organgewichtsveränderungen handelte, wurde in dem Bericht der EMA (2018) nicht spezifiziert.

bei den männlichen Hamstern, die in den beiden letztgenannten Studien acht Wochen lang unter einer kurzen Hellperiode (Hell-Dunkel-Zyklus von 10:14 Stunden) ohne exogenes Melatonin gehalten worden waren, zeigte sich eine Regression der Hoden sowie der akzessorischen Geschlechtsdrüsen. Somit wurde – vor dem Hintergrund eines Belichtungszyklus mit langer Hellperiode – unter exogener Melatonin-Zufuhr der Effekt eines Belichtungszyklus mit kurzer Hellperiode auf Hoden und akzessorische Geschlechtsdrüsen imitiert.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Ergebnisse der von der EMA referierten Rattenstudien in Bezug auf eine mögliche Veränderung der Spermienqualität oder des Hodengewichts nach wiederholter Melatonin-Gabe über einen längeren Zeitraum uneinheitlich sind. Andererseits wurden in verschiedenen Studien an Hamstern reduzierte Hodengewichte und -massen (ab 0,6 mg/kg KG pro Tag) sowie eine Reduktion des Gewichts akzessorischer Geschlechtsdrüsen (ab 0,15 mg/kg KG pro Tag) beobachtet. Da sich erste Effekte bereits unter 0,15 mg/kg KG pro Tag zeigten, wäre aus Sicht des BfR ein NOAEL für den Hamster unter einer Dosis von 0,15 mg/kg KG pro Tag (<0,15 mg/kg KG pro Tag) anzusiedeln.

Allerdings stellt sich hier die Frage, in welchem Ausmaß Effekte von Melatonin auf Hoden und akzessorische Geschlechtsdrüsen, die bei einer sich saisonal fortpflanzenden Spezies (Hamster) beobachtet wurden, auf den Menschen übertragbar sind.

Maternale Toxizität

Maternale Toxizität und Entwicklungstoxizität wurden im Rahmen des *National Toxicology Program* der USA an weiblichen Sprague-Dawley-Ratten untersucht. Melatonin wurde in Dosierungen von 0, 50, 100 und 200 mg/kg KG pro Tag per Gavage an trächtige Ratten an den Gestationstagen 6–19 verabreicht. Bei 200 mg/kg kam es unter initialer Behandlung zu milder Sedierung, verminderter Nahrungsaufnahme und verminderter Gewichtszunahme. Es wurde ein erhöhtes relatives Lebergewicht beobachtet, jedoch ohne klare Dosis-Wirkungsbeziehung (bei 50 und 200 mg/kg KG pro Tag). Hinsichtlich untersuchter Parameter zur Entwicklungstoxizität (embryo-fetales Wachstum, Viabilität, morphologische Entwicklung) zeigten sich keine negativen Effekte. Auf Basis der Ergebnisse wurde von den Autoren ein NOAEL für maternale Toxizität von 100 mg/kg KG/Tag identifiziert (EMA, 2018; Jahnke et al., 1999; NTP, 1998; SCCS, 2010).

Die TGA verwies auf Studien an Ratten, in denen Melatonin in Dosierungen von 50–200 mg/kg KG pro Tag „während aller Phasen des Reproduktionszyklus“ zu einer „geringen maternalen Toxizität“ (mit klinischen Anzeichen, geringfügiger Gewichtsabnahme und verminderter Nahrungsaufnahme) führte. Auf dieser Basis identifiziert die TGA einen NOAEL-Bereich für maternale Toxizität von 10–200 mg/kg KG pro Tag (TGA, 2009).

In zwei Studien zur subchronischen Toxizität wurden ebenfalls Hinweise auf maternale Toxizität beschrieben. In einer 90 Tagesstudie an Ratten (mit Dosierungen von 0; 0,005; 0,05; 5; 50 und 200 mg/kg KG pro Tag) wies ein weibliches Tier unter 50 mg/kg KG einen dilatierten Uterus auf, zusätzlich wurden einige Fälle von zystischer uteriner endometrialer Hyperplasie festgestellt, die jedoch auch in den Kontrollen vorkamen. Es wurde für diese Studie ein vorläufiger NOAEL von 5 mg/kg angenommen (auf Basis der beobachteten dunklen Faeces und des Falls des dilatierten Uterus) (SCCS, 2010). In einer Studie über sechs Monate bei Hunden (mit Dosierungen von 0,4; 1,5 und 8 mg/kg KG pro Tag) wurde u. a. eine Uterus-Adenomyose beobachtet, jedoch ohne Angabe der Häufigkeit oder Dosisgruppe (EMA, 2018).

Embryo-fetale und postnatale Entwicklung

In einer Studie zur Fertilität und embryonalen Entwicklung an Ratten wurde Melatonin in Dosierungen von 0, 15, 55 und 200 mg/kg KG pro Tag vor der Verpaarung (an männliche und weibliche Tiere) und während der embryonalen Frühentwicklung (an maternale Tiere) per Gavage verabreicht. Es zeigten sich keine Auffälligkeiten im Östruszyklus der maternalen Tiere, in den Spermienparametern der paternalen Tiere (Spermienzahl, -motilität und -morphologie) oder in Bezug auf die Verpaarung. Unter 200 mg/kg KG wurden vermehrt Präimplantationsverluste beobachtet (15% vs. 7,5% in Kontrollen, Unterschied nicht statistisch signifikant). Weitere Effekte auf die embryo-fetale Entwicklung oder Fertilität wurden in dieser Studie jedoch nicht beobachtet (EMA, 2018; TGA, 2009).

In einer anderen Studie an Ratten, die eine embryo-fetale sowie peri- und postnatale Behandlung (6. Gestationstag bis 21. Tag *post partum*) mit Melatonin in denselben Dosierungen untersuchte, wurden bei 200 mg/kg KG pro Tag reduziertes Wachstum und verminderte Viabilität beim Nachwuchs während der Laktationsphase beobachtet. Zudem wurde von geringer körperlicher Entwicklungsverzögerung bei der höchsten Dosis beim männlichen Nachwuchs (TGA, 2009) sowie gering verminderter Reife bei allen Dosisgruppen bei der Entwöhnung berichtet, jedoch ohne weitere Veränderung der anschließenden Entwicklung der F1-Generation (EMA, 2018). Die EMA schlussfolgerte, dass auf eine Melatonin-Einnahme in der Laktationsphase bzw. in der Stillzeit verzichtet werden sollte. Das Panel der TGA identifizierte auf Basis der Ergebnisse einen NOAEL von 55 mg/kg KG pro Tag (TGA, 2009).

In einer weiteren Studie zur embryo-fetalen Entwicklung an Kaninchen wurde Melatonin in Dosierungen von 0, 15, 50 oder 150 mg/kg KG/Tag an den Gestationstagen 7–19 verabreicht. Effekte bezüglich maternaler Toxizität und auf embryo-fetales Wachstum und Viabilität wurden nicht beobachtet. Bei 150 mg/kg KG/Tag zeigte sich eine leicht erhöhte Inzidenz an fetalen Fehlbildungen (z. B. den Kopf, Gelenke oder Wirbelsäule betreffend; 1,9 vs. 0 % der Kontrollen). Zudem wurden bei 150 mg/kg KG/Tag diverse viszerale und Skelett-Abweichungen („*variations*“) etwas häufiger, dabei teilweise statistisch signifikant, festgestellt (EMA, 2018; TGA, 2009). Wenngleich das Panel der TGA anmerkte, dass die Interpretation der Befunde durch eine Reihe von Unsicherheiten erschwert sei, nahm es einen NOAEL für fetale Effekte (basierend auf viszeralen und skelettalen Veränderungen) von 50 mg/kg an (TGA, 2009).

Bezüglich juveniler weiblicher Ratten zeigten Wurtman et al. bereits im Jahr 1963 als Folge einer täglichen intraperitonealen Injektion von 20 µg Melatonin über 28 Tage eine Verzögerung der Vaginalöffnung. Zudem beobachteten sie ein vermindertes ovarielles Gewicht und eine geringere Häufigkeit an Östrusphasen im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren (Wurtman et al., 1963a), was als Hinweis für eine Beeinträchtigung der reproduktiven Entwicklung gewertet wurde. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass das Melatonin in dieser Studie nicht oral verabreicht wurde und somit die Zufuhr in quantitativer Hinsicht schwer mit einer Zufuhr über Lebensmittel bzw. NEM vergleichbar ist.

Die Schwedische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel (Läkemedelsverket, LV; engl. *Medical Products Agency*, MPA) verwies in ihrem *Public Assessment Report* auf Ergebnisse reproduktionstoxikologischer Studien an Ratten: „*The main findings of maternal melatonin administration on offspring were altered sexual hormone levels or signs thereof;*

(lower LH, FSH and prolactin in males, and lower levels of prolactin and LH in females), delayed sexual maturation (female pups), and a shorter gestational period.” (MPA, 2020).

3.1.5.1.7 Schlussfolgerungen aus toxikologischen Studien mit Melatonin an Tieren

Nach wiederholter (subchronischer bzw. chronischer) oraler Gabe von Melatonin in unterschiedlichen Tierstudien zeigten sich insbesondere die Leber (Ratte, Hund), die Schilddrüse/das Schilddrüsenhormonsystem (Ratte, Hund), die Nieren (Ratte) sowie Hoden und akzessorische Geschlechtsdrüsen (Hamster) als empfindliche Zielstrukturen (Tabelle 1).

Die vorliegenden Informationen aus Tierstudien erbringen insgesamt Hinweise auf bestimmte Organe oder Systeme im Säugetierorganismus, die als potenzielle Ziele einer (ggf. unerwünschten) Melatonin-Wirkung beim Menschen in Betracht kommen könnten. Die Vorhersage von Melatonin-Wirkungen am Menschen bzw. die Ableitung eines gesundheitsbasierten Richtwerts für den Menschen allein auf Basis der vorliegenden Tierversuchsergebnisse ist allerdings u. a. aufgrund von Fragen zur Übertragbarkeit von Befunden aus saisonal sich fortpflanzenden Tieren (Hamstern) auf den Menschen oder angesichts des Fehlens klar identifizierbarer NOAELs als Ausgangspunkt für eine Grenzwertableitung, insbesondere in quantitativer Hinsicht, schwierig.

Tabelle 1: Übersicht über experimentell ermittelte Effekte von exogen zugeführtem Melatonin bei den Säugetier-Spezies Hamster, Ratte, Hund und Kaninchen, bezogen auf verschiedene Endpunkte; NOAEL, *No observed adverse effect level*.

Endpunkt	Spezies	Effekte	NOAEL
Lebertoxizität	Ratte (subchronisch bzw. chronisch)	90 Tagesstudie: Gesamtbilirubin ↑ (EMA, 2018); Subchronische/chronische Studie, nach 13 und 26 Wochen: Lebergewicht ↑, zentrilobuläre Hypertrophie (EMA, 2018; TGA, 2009)	15 mg/kg KG/Tag (TGA, 2009)
	Hund (subchronisch)	Nach 6 Monaten: Lebergewicht ↑, chronische Entzündung der Leber (TGA, 2009; EMA, 2018)	< 0,4 mg/kg KG/Tag
Veränderungen am Schilddrüsen-Hormonsystem	Ratte (subchronisch bzw. chronisch)	90 Tagesstudie: Schilddrüsenhormone T3 und T4 ↑ (SCCS, 2010); Subchronische/chronische Studie: TSH ↑ (männliche Tiere); dunkle Pigmentierung der Schilddrüse; Schilddrüsenvergrößerung; Follikelzellhyperplasie; nach 104 Wochen: follikuläre Schilddrüsenkarzinome (männliche Tiere) (EMA, 2018; TGA, 2009)	< 0,05 mg/kg KG/Tag 15 mg/kg KG/Tag für nicht-neoplastische Effekte (TGA, 2009)
	Hund (subchronisch)	Nach 6 Monaten: Schilddrüsen Gewichte ↑ (EMA, 2018; TGA, 2009)	< 0,4 mg/kg KG/Tag
Nephrotoxizität	Ratte (subchronisch bzw. chronisch)	90 Tagesstudie: rel. Nierengewicht ↑ (EMA, 2018)	1,2 mg/kg KG/Tag
		Subchronische/chronische Studie: Nierengewicht ↑; dilatiertes Nierenbecken; vermehrte renale Pigmentierung; chronische Nephropathie (EMA, 2018; TGA, 2009)	15 mg/kg KG/Tag
Kanzerogenität	Ratte (chronisch)	Nach 104 Wochen bei männlichen Tieren: follikuläre Schilddrüsenkarzinome; Hypophysenadenome (EMA, 2018; TGA, 2009)	< 150 mg/kg KG/Tag für neoplastische Effekte
Reproduktionstoxizität	Hamster (subchronisch)	Paternale Toxizität: Nach 8 Wochen: Hodengewicht ↓, Hodenregression; Gewicht akzessorischer Geschlechtsdrüsen ↓; Spermienzahl ↓ (Jeon et al., 2020)	< 0,15 g/kg KG/Tag
	Ratte (entwicklungstoxisch)	Maternale Toxizität: Gewichtszunahme und Nahrungsaufnahme ↓ (TGA, 2009)	10–200 mg/kg KG/Tag
	Ratte (entwicklungstoxisch)	Exposition der Jungtiere prä- und postnatal über maternale Tiere: Während der Laktationsphase Entwicklungsverzögerung (TGA, 2009; EMA, 2018)	55 mg/kg KG/Tag
	Kaninchen (entwicklungstoxisch)	Inzidenz fetaler Fehlbildungen ↑; viszerale und skelettale Abweichungen bei Jungtieren (TGA, 2009)	50 mg/kg KG/Tag

3.1.5.2 Befunde aus relevanten Humanstudien mit Erwachsenen

3.1.5.2.1 Kontrollierte klinische Studien (Übersichtsarbeiten)

Ein systematisches Review aus dem Jahr 2019 untersuchte unerwünschte Wirkungen nach oraler Melatonin-Einnahme sowohl bei Gesunden als auch bei Patientinnen und Patienten mit diversen Grunderkrankungen in verschiedenen Altersgruppen und zog für die Bewertung ausschließlich kontrollierte klinische Studien heran, in denen von einer statistischen Auswertung unerwünschter Ereignisse berichtet wurde (Foley und Steel, 2019). Das BfR merkt dazu an, dass dieses Review durch *Complementary Medicines Australia* finanziert wurde.

Von 506 identifizierten Publikationen, die die ersten Auswahlkriterien erfüllten, wurden nur 50 in die Bewertung im Rahmen des Reviews eingeschlossen, da die übrigen 456 Studien entweder keine statistische Analyse der Sicherheitsdaten vorwiesen oder Melatonin nicht oral verabreicht worden war. Das Studiendesign eingeschlossener Studien zeigte sich sehr heterogen: In 18 Studien wurden gesunde Probanden, in den übrigen 32 wurden Patientinnen und Patienten, die operativen Eingriffen unterzogen wurden oder mit diversen Krankheitsbildern (wie neurologischen Erkrankungen und/oder Schlafstörungen, endokrinen oder kardiovaskulären Erkrankungen), untersucht. Die Dosierungen einbezogener Studien lagen zwischen 0,3 mg und 1600 mg (häufig zwischen 2–10 mg) Melatonin pro Tag, die häufig am Abend oder in manchen Studien tagsüber eingenommen wurden. Der Zeitraum belief sich von einmaliger Einnahme bis zu einer täglichen Anwendung über maximal 3,5 Jahre. In fast der Hälfte der Studien wurde nicht angegeben, in welcher Freisetzungsform (schnell oder verzögerte Freisetzung) Melatonin verabreicht wurde. Hinsichtlich der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse („*adverse events*“) zwischen den Melatonin- und Kontrollgruppen zeigten sich bei der Hälfte der eingeschlossenen Studien keine Unterschiede (Dosierungen zwischen 0,5 und 20 mg pro Tag, in der Regel abendliche Einnahme; Anwendung einmalig bis maximal 6–12 Monate).

Bei 24 von 50 Studien zeigten sich hingegen bei mindestens einem unerwünschten Effekt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Melatonin- und Kontrollgruppen; häufig handelte es sich dabei um Studien mit einer einmaligen Melatonin-Einnahme und anschließender Testsituation bei Gesunden. Der Großteil der unerwünschten Effekte (*adverse events*) wurde laut den Autoren als „*minor, short-lived and easily managed*“ charakterisiert. Das BfR weist darauf hin, dass hierzu nicht nur erhöhte Müdigkeit, ausgeprägte Schläfrigkeit, verschlechterte Stimmungslage zählten, sondern auch eingeschränkte psychomotorische oder neurokognitive Leistung. In einigen Studien wurden zudem auch mögliche endokrine Effekte (auf Hormone des Reproduktionssystems oder auf den Glukosestoffwechsel) oder kardiovaskuläre Effekte (auf den Blutdruck oder die Herzfrequenz) beschrieben, die im Falle kardiovaskulärer Effekte möglicherweise durch Wechselwirkungen mit Arzneimitteln beeinflusst sein konnten (siehe Punkt 3.1.5.4).

Bezüglich möglicher Interaktionen mit anderen endogenen Hormonen sowie Arzneimitteln besteht laut Autoren des Reviews weiterer Forschungsbedarf. Zusätzlich wurde kritisch angemerkt, dass bei einem Großteil der ausgewählten Studien eine systematische Erfassung bzw. umfassende Auswertung von unerwünschten Wirkungen im Ergebnisbericht fehlte bzw. häufig nur solche Symptome, die mit dem primären (Wirksamkeits-)Endpunkt in Zusammenhang standen, beschrieben wurden (Foley und Steele, 2019).

Die unzureichende systematische Erfassung und mangelnde Berichterstattung in Publikationen bezüglich unerwünschter Wirkungen nach Melatonin-Einnahme sowie das Fehlen von Langzeitdaten zur Sicherheit wurden auch von anderen Autoren verschiedener Übersichtsarbeiten zu Melatonin kritisch angemerkt (Besag et al., 2019; Herxheimer und Petrie, 2002; Kennaway, 2015; Skrzekowski et al., 2021; Xu et al., 2015).

3.1.5.2.2 Humanstudien mit gesunden, erwachsenen Probandinnen und Probanden (ohne Schwangere und Stillende)

Untersuchungen zu schlaffördernden bzw. schlafassoziierten und sedativen Effekten

Vorliegende Untersuchungen hinsichtlich schlaffördernder sowie schlafassoziiierter Effekte (wie die Beeinflussung kognitiver und motorischer Leistungsfähigkeit) von Melatonin bei gesunden Personen, vorwiegend jungen Erwachsenen, umfassten kurze Einnahmezeiträume (häufig einmalige Einnahme oder über mehrere Tage bis zu maximal fünf Wochen) und sehr heterogene Einnahmemengen (0,05 bis 240 mg pro Tag) zu unterschiedlichen Tageszeiten, die an nur kleinen Studienkollektiven (n = 6–24) durchgeführt wurden (Arendt et al., 1995; Atkinson et al., 2005; Attenburrow et al., 1996; Burgess et al., 2008; Deacon und Arendt, 1995; Dollins et al., 1993; Dollins et al., 1994; Eckerberg et al., 2012; Ghattassi et al., 2014; Ghattassi et al., 2016; Graw et al., 2001; Hughes und Badia, 1997; Lieberman et al., 1984; Lushington et al., 1997; Megwalu et al., 2006; Middleton et al., 1996; Otmani et al., 2008; Paul et al., 2003; Pires et al., 2001; Rogers et al., 2003; Seabra et al., 2000; Suhner et al., 1998a; Tzischinsky und Lavie, 1994; Ucar et al., 2012; Wesensten et al., 2005; Wirz-Justice et al., 2002; Wyatt et al., 2006; Yang et al., 2001; Zhdanova et al., 1995; Zhdanova et al., 1996).

Schlaffördernde Effekte traten bereits nach einmaliger Einnahme von 0,1 bzw. 0,3 mg Melatonin auf (Dollins et al., 1994; Pires et al., 2001; Zhdanova et al., 1996). Diese gingen z. T. mit einer Verminderung von Aufmerksamkeit und Antrieb einher (Dollins et al., 1994; tendenziell bereits bei 0,1 mg).

In verschiedenen Studien mit einmaliger abendlicher Melatonin-Einnahme (0,3–6 mg) zeigten sich sedative Effekte nur in der Zeit nach Einnahme, jedoch nicht am Folgetag (Otmani et al., 2008; Pires et al., 2001; Yang et al., 2001; Zhdanova et al., 1995; Zhdanova et al., 1996). Auch andere unerwünschte Effekte hinsichtlich der Stimmungslage, der kognitiven Leistungsfähigkeit oder psychomotorischer Fähigkeiten wurden am Folgetag nach Einnahme nicht beobachtet (Otmani et al., 2008; Zhdanova et al., 1995; Zhdanova et al., 1996).

Nach Einnahme von 0,5–6 mg Melatonin am Tag zeigten sich in mehreren Studien an Gesunden signifikante hypnotische Effekte wie erhöhte (subjektive) Schläfrigkeit oder auch verlängerte Reaktionszeit bzw. verminderte (subjektive) Aufmerksamkeit bis zu 1,5–7 Stunden nach Einnahme (Atkinson et al., 2005; Deacon und Arendt, 1995; Ghattassi et al., 2016; Graw et al., 2001; Paul et al., 2003; Peres et al., 2004; Rogers et al., 2003; Ucar et al., 2012; Yang et al., 2001).

In zwei Studien (Otmani et al., 2008; Suhner et al., 1998a) wurde die Fahrtüchtigkeit mit Hilfe verschiedener Testungen 1–2 Stunden (Suhner et al., 1998a) bzw. am Folgemorgen (Otmani et al., 2008) nach einmaliger Melatonin-Einnahme (am späten Nachmittag bzw. am Abend) untersucht. In der Studie von Otmani et al. wurden am Folgemorgen nach Verabreichung von 2 mg Melatonin keine einschränkenden Effekte beobachtet.

In der Studie von Suhner et al. zeigten sich am Tag der Verabreichung von 5 mg Melatonin Einschränkungen nur hinsichtlich eines Parameters in einer computergestützten Testbatterie (signifikante Beeinträchtigung der selektiven Aufmerksamkeit im Vergleich zu Placebo). Dabei wurde auch von verstärkter subjektiver Müdigkeit berichtet, weshalb die Autoren bei Teilnahme am Straßenverkehr unter dem Einfluss von Melatonin zu erhöhter Vorsicht rieten (Suhner et al., 1998a).

In einigen Studien wurden Effekte auf den Schlaf, die Stimmung und kognitive Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit unterschiedlicher Melatonin-Dosierungen untersucht. Nach einmaligen Einnahmen niedriger Dosierungen (0,05; 0,5; 5 mg Melatonin; je n = 6) am Nachmittag zeigten sich signifikante, akute und dosisabhängige Effekte in der Zeit von 17–24 Uhr im Vergleich zu Placebo. Neben erhöhten Melatonin-Plasmaspiegeln und einer transienten Senkung der Körpertemperatur (0,02 °C bis 0,14 °C) wurde eine verringerte subjektive Aufmerksamkeit/Wachheit, insbesondere bei 0,5 mg und 5 mg Melatonin, eine reduzierte Richtigkeit/Genauigkeit und Leistungsfähigkeit sowie ein Trend zu einer längeren Reaktionszeit, insbesondere bei 5 mg, beobachtet (Deacon und Arendt, 1995). Am Tag nach der Einnahme zeigten sich keine signifikanten Effekte auf die untersuchten kognitiven Parameter.

In einer weiteren Studie wurden 0,1; 0,3 und 1,0 und 10 mg Melatonin bzw. Placebo (je n = 20) in der Mittagszeit akut verabreicht: Alle Dosierungen führten zu einer Zunahme der (subjektiven und objektiven) Schläfrigkeit und Abnahme der subjektiven Vitalität; nach 1 und 10 mg Melatonin kam es zudem zu einer signifikant verminderten Körpertemperatur sowie einer verminderten Anzahl korrekter Antworten/Reaktionen in einem auditiven Wachsamkeitstest; nach 0,1 oder 0,3 mg wurde lediglich eine Tendenz der Abnahme korrekter Reaktionen und der Abnahme der Körpertemperatur beobachtet (Dollins et al., 1994). Bei einmaligen Einnahmen zwischen 10 und 80 mg Melatonin (10; 20; 40; bzw. 80 mg, je n = 20) am Tag zeigten sich bei allen Dosierungen (unabhängig von der Dosis) Effekte bezüglich erfasster selbstberichteter Parameter (Schläfrigkeit, Verwirrtheit und Müdigkeit) sowie gemessener Parameter (verminderte Anzahl korrekter Reaktionen im Aufmerksamkeitstest, verlangsamte Reaktionszeit) (Dollins et al., 1993).

Auch in einer im Jahr 2021 publizierten Metaanalyse wurden Effekte einer Melatonin-Einnahme (0,1–80 mg) am Tage auf kognitive Parameter bei gesunden Erwachsenen (sowie bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Alzheimer und Schlafstörungen) am selben Tag auf Basis randomisierter kontrollierter Studien untersucht (Sumsuzzman et al., 2021). Es wurde gezeigt, dass die akute Einnahme von Melatonin bei gesunden Erwachsenen zu einer signifikant verminderten Genauigkeit korrekter Antworten bei verschiedenen Testverfahren führte (Anzahl Patientinnen und Patienten n = 60; Studien n = 3 (Studien: Dollins et al., 1993, Dollins et al., 1994, Suhner et al., 1998a)). Hierzu ist anzumerken, dass die Anzahl korrekter Reaktionen in der Studie von Dollins et al. (1994) bereits nach 1 mg Melatonin signifikant vermindert war. Hingegen erhöhte sich in der Betrachtung der Gesamtzahl der inkludierten Studien mit gesunden Erwachsenen die Reaktionszeit nicht (Anzahl Patientinnen und Patienten n = 118; Studien n = 7), und es zeigte sich in einer Subgruppenanalyse keine reduzierte Gedächtnisleistung (Anzahl Patientinnen und Patienten n = 48; Studien n = 3). Weitere Subgruppenanalysen zeigten hingegen, dass sich nach einer Einnahme von mindestens 10 mg Melatonin die Reaktionszeit signifikant erhöhte. Basierend auf dem Zeitpunkt der Einnahme zeigten Subgruppenanalysen eine signifikant eingeschränkte

Gedächtnisfunktion bei Einnahme um die Mittagszeit, jedoch nicht nach Einnahme am Nachmittag (Sumsuzzman et al., 2021).

Hinsichtlich der akuten körperlichen Leistungsfähigkeit wurde in zwei Studien mit Sportlern 30 Minuten nach einer Einnahme von 5 mg Melatonin am Morgen bzw. 8 mg Melatonin am Abend eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit bei einigen der diesbezüglich untersuchten Parameter beobachtet (Ghattassi et al., 2014; Ghattassi et al., 2016).

In mehreren Studien wurde von einer Verstärkung der sedierenden Wirkung eines Schlafmittels mit dem Wirkstoff Zolpidem bei einer ein- oder mehrtägigen parallelen Einnahme mit Melatonin berichtet, was beispielsweise zu vermehrter morgendlicher Müdigkeit und verringerter psychomotorischer Leistungsfähigkeit führte (Otmani et al., 2008; Suhner et al., 2001; Wesensten et al., 2005) (siehe auch Punkt 3.1.5.4).

In einer Studie, in der junge, gesunde Probanden unter kontrollierten Bedingungen in temporärer Isolation 5 mg Melatonin oder Placebo am Abend über 6–16 Tage erhielten, wurde bei 4 von 16 Probanden der Melatonin-Gruppe ein irregulärer Schlaf-Wach-Rhythmus beobachtet (Middleton et al., 1996).

In einer weiteren Studie, in der eine hohe orale Dosierung an Melatonin (100 mg pro Tag, jeweils am Nachmittag, über zwei Wochen) als Kontrazeptivum bei 12 männlichen Probanden untersucht wurde, wurde als häufigste unerwünschte Wirkung Müdigkeit am Tag in Zusammenhang mit unterbrochenem Schlafmuster bzw. Einschlafschwierigkeiten beschreiben, 4 von 12 Probanden empfanden dies als kräftezehrend (Anderson et al., 1993).

In einer randomisierten, placebokontrollierten *cross-over* Studie mit Probanden, die im Rahmen der Behandlung eines Bluthochdrucks mit dem antihypertensiven Wirkstoff Nifedipin eingestellt worden waren, wurde von den Probanden, die zusätzlich vier Wochen lang 5 mg Melatonin pro Tag jeweils am späten Abend (22:30 Uhr) eingenommen hatten, im Rahmen der Abschlussuntersuchung am Ende des jeweiligen Interventionszeitraums häufiger über morgendliche Schläfrigkeit und Kraftlosigkeit („*weakness*“) berichtet, im Vergleich zur Placebo-Behandlungsphase bei den selben Probanden. Zudem zeigte sich auch nach der Phase der gleichzeitigen Behandlung mit Melatonin und Nifedipin eine Erhöhung des (unter Nifedipin allein) eingestellten Blutdrucks sowie eine Erhöhung der Herzfrequenz (Lusardi et al., 2000). Auf Basis dieser Ergebnisse schlussfolgerten die Autoren der Studie: *„This suggests caution in uncontrolled use of melatonin in hypertensive patients. As the pineal hormone might interfere with calcium channel blocker therapy, it cannot be considered simply a dietary supplement“*. Mögliche Interaktionen zwischen exogen zugeführtem Melatonin und Arzneimitteln werden im Abschnitt 3.1.5.4 ausführlicher diskutiert.

In sechs Studien, zwei davon placebokontrolliert, zur Migräneprophylaxe bei sonst gesunden Kindern und Erwachsenen, mit in der Regel abendlicher Einnahme von 2 bis maximal 6 mg (0,3 mg/kg KG) Melatonin über 2–3 Monate, wurde Müdigkeit (am Tag) als häufigste unerwünschte Wirkung unter Melatonin-Einnahme berichtet (Alstadhaug et al., 2010; Fallah et al., 2015; Gelfand et al., 2020; Gonçalves et al., 2016; Miano et al., 2008; Peres et al., 2004). In drei der offen durchgeführten Studien führte schwere Tagesmüdigkeit bei insgesamt fünf Probanden, vier davon Kinder, unter abendlicher Einnahme von 0,3 mg Melatonin/kg KG (Fallah et al., 2015) bzw. von 3 mg Melatonin pro Tag (Miano et al., 2008; Peres et al., 2004) zum vorzeitigen Studienabbruch.

In einer Studie bei älteren Erwachsenen mit Nykturie, in der 2 mg Melatonin am Abend über vier Wochen eingenommen wurden, berichtete ein Patient gelegentlich von einem „unsicheren Gefühl“ beim nächtlichen Toilettengang und wollte aufgrund dessen die Behandlung nicht weiterführen (Sugaya et al., 2007). Lui et al. beobachteten nach einer einmaligen Gabe von 3 mg Melatonin bei älteren Probanden zwischen 60 und 71 Jahren einen signifikant erhöhten Schwankungsbereich im Rahmen eines Haltungstestes im Vergleich zu Placebo (Lui et al., 2018). Aus Sicht der Risikobewertung ist anzumerken, dass eine erhöhte Gangunsicherheit auch mit einem erhöhten Sturzrisiko einhergehen kann. In diesem Zusammenhang weist das BfR auch auf Auswertungen einer Kohortenstudie hin, wonach bei Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 45 Jahren eine wiederholte ärztlichen Verschreibung von melatoninhaltigen Arzneimitteln mit einer Erhöhung des Risikos für Knochenfrakturen assoziiert war (Frisher et al., 2016), s. Abschnitt 3.1.5.2.4.

Auch in einigen Studien zur Wirkung von Melatonin auf *Jet-Lag*-Symptomatik und Schichtarbeit, die mit etwas höheren Fallzahlen durchgeführt wurden ($n = 17\text{--}320$), wurde von unerwünschten Wirkungen berichtet (Bjorvatn et al., 2007; Cavallo et al., 2005; Claustrat et al., 1992; Edwards et al., 2000; Herxheimer und Petrie, 2002; Petrie et al., 1993; Spitzer et al., 1999; Suhner et al., 2001; Suhner et al., 1998b).

Jedoch muss bei der Bewertung dieser Studien beachtet werden, dass begleitende Faktoren wie Schlafmangel, Stress oder veränderte Druckverhältnisse einen Einfluss auf beobachtete unerwünschte Effekte haben können. In den Studien wurden 0,5 bis 8 mg Melatonin über 1–14 Tage verabreicht und Symptome wie Kopfschmerzen, Schlafstörungen, intensive Träume, Tagesmüdigkeit, Schwindel, Benommenheit/Verwirrtheit, Appetitlosigkeit und gastrointestinale Beschwerden beschrieben, die laut Autoren auch zu typischer *Jet-Lag*-Symptomatik zählen. In den wenigen Studien mit systematischer Erfassung und statistischer Analyse unerwünschter Wirkungen zeigten sich keine Unterschiede in der Häufigkeit zu Placebo (Cavallo et al., 2005; Edwards et al., 2000; Spitzer et al., 1999; Suhner et al., 2001; Suhner et al., 1998b), mit Ausnahme von Hals-Nasen-Ohren-Beschwerden und einem desorientierten „wackeligen“ Gefühl, ähnlich wie auf einem Boot, die häufiger bei 5 mg Melatonin berichtet wurden (Edwards et al., 2000; Suhner et al., 2001).

Darüber hinaus berichteten Spitzer et al. von einem Probanden, der 20 Minuten nach Einnahme von 0,5 mg Melatonin über Schluck- und Atembeschwerden klagte; diese Symptome konnten nach Studienende mit milderer Symptomatik reproduziert werden (Spitzer et al., 1999). In der Studie von Suhner et al. kam es bei einem Probanden bei 5 mg Melatonin zu Schlaflosigkeit und Herzrasen (Suhner et al., 2001). Claustrat et al. beschrieben einen Fall von Tachykardie bei 8 mg Melatonin (Claustrat et al., 1992).

Studien an gesunden Probanden ($n = 8\text{--}31$), davon vier an jungen Erwachsenen und eine an postmenopausalen Frauen mit oder ohne Hormonersatztherapie, beschrieben kardiovaskuläre Effekte hinsichtlich des Blutdrucks und der Herzfrequenz nach exogener Melatonin-Zufuhr (Arangino et al., 1999; Cagnacci et al., 1998; Cagnacci et al., 2000; Lusardi et al., 1997; Vandewalle et al., 2007): Eine einmalige Einnahme von 1 mg Melatonin am Tag führte zu einem geringen, jedoch signifikant akut erniedrigten systolischen und diastolischen Blutdruck im Vergleich zu einer Placeboeinnahme bei jungen Männern (Arangino et al., 1999) und postmenopausalen Frauen (Cagnacci et al., 2000), bei den Frauen jedoch nur in der Gruppe mit Hormonersatztherapie. Eine Einnahme von 5 mg Melatonin vor dem Zubettgehen über vier Wochen führte ebenfalls zu einem geringen, aber signifikant

erniedrigtem systolischen Blutdruck gemessen über 24 Stunden sowie zu einem Abfall des diastolischen Blutdrucks in der zweiten Nachthälfte (Lusardi et al., 1997). Jedoch wurde in keiner der Studien ein statistischer Vergleich mit dem Ausgangsblutdruck der Probanden durchgeführt.

Hinsichtlich der Effekte auf die Herzfrequenz zeigten sich uneinheitliche Ergebnisse (Cagnacci et al., 1998; Lusardi et al., 1997; Vandewalle et al., 2007). Lusardi et al. berichteten außerdem über spontan mitgeteilte unerwünschte Wirkungen: Albträume und morgendliche Benommenheit traten häufiger unter Melatonin-Einnahme auf, acht von 14 Frauen berichteten nach Beendigung der Einnahme von Amenorrhö, von den Autoren wurden jedoch keine weiteren Details oder ein genauer Zeitraum beschrieben (Lusardi et al., 1997).

Insgesamt ist festzustellen, dass zu den häufig beobachteten (unerwünschten) Wirkungen nach Einnahme von Melatonin durch gesunde Erwachsene Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, verringerte subjektive und experimentell ermittelte Aufmerksamkeit, verlängerte Reaktionszeit, Blutdruckabfall, Albträume, Kraftlosigkeit, morgendliche Benommenheit und Gangunsicherheit gehörten.

In einem Teil der Studien wurden auch am Folgetag nach der letzten Einnahme unerwünschte Effekte wie z. T. schwere Tagesmüdigkeit, Kraftlosigkeit oder Gangunsicherheit, insbesondere nach täglicher Gabe über einen mehrtägigen oder mehrwöchigen Zeitraum, beobachtet.

Schlaffördernde Effekte wurden bereits nach einmaliger Gabe von 0,1 oder 0,3 mg Melatonin bei gesunden Erwachsenen beschrieben.

Aus Sicht der Risikobewertung kann angenommen werden, dass für das Auftreten schlafassoziierter (unerwünschter) Wirkungen, wie z. B. Tagesmüdigkeit am Folgetag, der Zeitpunkt der Einnahme, die Dauer der Verwendung (einmalige oder wiederholte Verwendung), die Dosis, die individuelle Disposition in Bezug auf die Kinetik von Melatonin oder die individuelle Empfindlichkeit sowie möglicherweise auch die Zubereitungsform (sofortige oder verzögerte Freisetzung) des Melatonin enthaltenden Produkts eine Rolle spielen könnten.

Untersuchungen zu einer Beeinflussung des endokrinen Systems bei gesunden Erwachsenen (ohne Betrachtung von Schwangeren und Stillenden)

Eine Reihe von Studien berichteten von Effekten von exogen zugeführtem Melatonin auf das endokrine System, insbesondere hinsichtlich des Glukosestoffwechsels und der Beeinflussung bestimmter Hormonspiegel mit möglicher entwicklungs- und reproduktionsbiologischer Relevanz.

Studien mit kleinen Fallzahlen (n = 17–23) zeigten insbesondere akute Effekte von exogenem Melatonin auf den Glukosestoffwechsel und die Insulinsensitivität bei gesunden Probanden (Cagnacci et al., 2001; Garaulet et al., 2015; Garfinkel et al., 2011; Kampmann et al., 2021; Rubio-Sastre et al., 2014; Tuomi et al., 2016; Wade et al., 2014).

Eine einmalige morgendliche Einnahme von 1 mg Melatonin führte zu einer akut verminderten Glukosetoleranz und Insulinsensitivität im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests bei postmenopausalen Frauen mit und ohne Hormonersatztherapie (Cagnacci et al., 2001). Auch die einmalige Einnahme von 5 mg Melatonin bei jungen,

gesunden Frauen führte zu einer verminderten Glukosetoleranz, bei der die Autoren vermuteten, dass sie am Morgen vermutlich vorrangig durch eine eingeschränkte Insulinfreisetzung und am Abend durch eine verminderte Insulinsensitivität bedingt war (Rubio-Sastre et al., 2014). Um akute Effekte von Melatonin in Bezug auf die Ausbildung überhöhter Blutzuckerspiegel nach einer Mahlzeit möglichst gering zu halten, empfahlen die Autoren Melatonin mit einem Abstand zur Mahlzeit einzunehmen, d. h. mindestens zwei Stunden nach der letzten Mahlzeit.

In einer folgenden Studie der selben Arbeitsgruppe mit gleichem Design und ähnlichem Kollektiv (n = 17), darunter jedoch 11 Trägerinnen einer bestimmten Variante des Melatonin-Rezeptor 1B (*MTNR1B*)-Gens, eines Risiko-Allels für die Entwicklung von T2DM, zeigte sich ein ähnlicher Effekt der Melatonin-Einnahme, der besonders bei Trägerinnen des Risiko-Allels zu beobachten war (Garaulet et al., 2015). Das Risiko-Allel ist in der Bevölkerung häufig vertreten (mindestens zu 30 % in Europa, bezogen auf „*minor allele frequency*“) (Dashti et al., 2020).

In einer im Jahr 2021 publizierten Studie wurden 20 gesunden Männern im Alter von 20–40 Jahren tagsüber viermal hintereinander (im einstündigen Intervall) 10 mg Melatonin verabreicht. Neun der Männer waren Träger des Risiko-Allels des *MTNR1B*-Gens. Es wurde nach Melatonin eine um 10 % reduzierte Insulinsensitivität im Vergleich zu Placebo beobachtet, insbesondere bei homozygoten Trägern des Nicht-Risiko Wildtyp-Allels des *MTNR1B*-Lokus (Kampmann et al., 2021). In der Subgruppe der Träger des Risiko-Allels zeigte sich ein signifikant verringerter systolischer Blutdruck und eine erhöhte Lipid-Oxidation nach Melatonin-Gabe. Die Autoren der Studien wiesen – aufgrund des potentiell negativen Effekts einer Einnahme melatoninhaltiger Produkte auf den Glukose-Insulin-Stoffwechsel – auf die Relevanz einer individuellen Beratung bei der Einnahme bzw. Verschreibung melatoninhaltiger Produkte, insbesondere bei Personen mit einem erhöhten Risiko für T2DM, hin.

Tuomi et al. untersuchten die abendliche Gabe von 4 mg Melatonin als Arzneimittel in retardierter Form über einen längeren Zeitraum (drei Monate) bei 45 gesunden Teilnehmenden (Männer und Frauen), 13 davon homozygote Träger/innen des Risiko-Allels (Tuomi et al., 2016). Nach dreimonatiger Einnahme von Melatonin wurde bei beiden Genotypen (Träger/innen und Nicht-Träger/innen des Risiko-Allels) unter oralem Glukosetoleranztest ein erhöhter Blutzuckerspiegel und eine reduzierte erste Phase der Insulinsekretion registriert. Besonders deutlich war dies wiederum bei Träger/innen des Risiko-Allels zu beobachten.

Insgesamt weisen die Studien, in denen Glukosetoleranz und Insulinsensitivität geprüft wurden, auf eine zumindest akute Beeinträchtigung der Glukosehomöostase durch Einnahme von Melatonin hin. Allerdings wurden in den hier referierten Studien keine Langzeitparameter zur Bewertung einer klinischen Relevanz erfasst. Zudem fehlen weitere Langzeitstudien.

Daten weisen zudem auf mögliche weitere endokrine Effekte einer exogenen Melatonin-Zufuhr hin, wobei publizierte Studien uneinheitliche Ergebnisse zeigten. So wurden in vier Studien schwache stimulierende Effekte von Melatonin (einmalige Gaben von 0,5; 5; 10; 240 mg bzw. 500 mg am Nachmittag) auf die Sekretion des Wachstumshormons (engl. *Growth Hormone*, GH), entsprechend dem nächtlichen zirkadianen Rhythmus, bei jungen

erwachsenen, gesunden männlichen Probanden beobachtet (Forsling et al., 1999; Valcavi et al., 1987; Valcavi et al., 1993; Waldhauser et al., 1987).

Dabei zeigte eine Dosis von 0,5 mg Melatonin bei männlichen Probanden im Alter von etwa 21 Jahren bereits einen ähnlichen Anstieg der GH-Spiegel wie höhere Dosierungen, mit einem Peak an GH etwa 60 Minuten nach der Einnahme des Melatonins (Forsling et al., 1999). In zwei weiteren Studien bei gesunden Männern und Frauen zeigten sich hingegen keine signifikant erhöhten GH-Spiegel im Vergleich zu Placebo: In der Studie von Ninomiya et al., 2001, in der 1 mg Melatonin einmalig am Morgen oral verabreicht wurde, wurden innerhalb der nächsten Stunden keine signifikant erhöhten GH-Spiegel im Vergleich zu Placebo beobachtet. Auch in der Studie von Wright et al., 1986, in der 2 mg Melatonin pro Tag über drei bis vier Wochen verabreicht wurden, zeigten sich am Tag nach der letzten Einnahme von Melatonin keine erhöhten GH-Spiegel im Vergleich zu Placebo.

Auch ein möglicher Einfluss von Melatonin auf die Spiegel verschiedener Reproduktionshormone – insbesondere Prolaktin (PRL), luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH) – wurde in einigen Studien untersucht, jedoch häufig mit sehr geringen Fallzahlen und inkonsistenten Ergebnissen. Auch hier fehlen ausreichend Daten aus Langzeitstudien, die einen möglichen Einfluss einer langfristigen exogenen Melatonin-Zufuhr auf die physiologische hormonelle Steuerung untersuchen.

In bestimmten Studien mit unterschiedlichen Studienkollektiven wurde ein hemmender Effekt von Melatonin auf die LH-Sekretion beschrieben (Bellipanni et al., 2001; Kripke et al., 2006; Luboshitzky et al., 1999; Voordouw et al., 1992), während eine Studie bei prämenopausalen Frauen in der frühen Follikelphase einen leichten stimulierenden Effekt nach akuter Einnahme von Melatonin auf die pulsatile Sekretion von LH zeigte (Cagnacci et al., 1991).

Andere Studien zeigten hingegen keine Effekte (Anderson et al., 1993; Luboshitzky et al., 2000; Nickelsen et al., 1989; Rajaratnam et al., 2003; Terzolo et al., 1991; Terzolo et al., 1990; Terzolo et al., 1993; Waldhauser et al., 1987; Wright et al., 1986). Dabei waren die Studien zum Teil nur mit Männern durchgeführt worden (Anderson et al., 1993; Luboshitzky et al., 2000; Rajaratnam et al., 2003; Terzolo et al., 1990 und Waldhauser et al., 1987), nur mit Frauen (Terzolo et al. 1991 und 1993) oder mit beiden Geschlechtern (Nickelsen et al., 1989 sowie Wright et al., 1986).

In mehreren Studien wurden erhöhte Prolaktin-Spiegel beobachtet, insbesondere bei Frauen nach akuter Einnahme von Melatonin (Ninomiya et al., 2001; Shah et al., 1999; Terzolo et al., 1991; Terzolo et al., 1993; Waldhauser et al., 1987).

Dagegen konnte in anderen Studien kein signifikanter Einfluss von Melatonin auf Prolaktinkonzentrationen beobachtet werden (Anderson et al., 1993; Bellipanni et al., 2001; Forsling et al., 1999; Nickelsen et al., 1989; Rajaratnam et al., 2003; Terzolo et al., 1990). Anzumerken ist, dass in einigen der Studien ausschließlich Männer untersucht wurden (Anderson et al., 1993; Forsling et al., 1999; Rajaratnam et al., 2003; Terzolo et al., 1990). Die Autoren der Studie von Forsling et al. gaben jedoch an, dass bei den von ihnen getesteten männlichen Probanden Prolaktin-Konzentrationen nach akuter Melatonin-Aufnahme tendenziell zunahmen, wenngleich hierbei keine statistische Signifikanz im Vergleich zu Placebo erreicht wurde.

Die klinische Relevanz möglicher Effekte einer langfristigen Melatonin-Einnahme auf die Spiegel verschiedener Reproduktionshormone bleibt auf Basis dieser Daten unklar. Klinische Effekte wurden in nur wenigen Studien untersucht bzw. beobachtet. In der bereits zitierten Studie von Lusardi et al. berichteten acht von 14 Frauen von Amenorrhö nach Beendigung der Einnahme von 5 mg Melatonin über vier Wochen (Lusardi et al., 1997), jedoch ohne dass von den Autoren weitere Details oder ein genauer Zeitraum beschrieben wurde. In einer Studie wurde bei zwei von acht gesunden Männern nach einer Einnahme von 3 mg Melatonin über sechs Monate über eine reduzierte Spermienkonzentration und -motilität berichtet. Gleichzeitig sanken die Östradiol-Spiegel ab, und das Testosteron-zu-Östradiol-Verhältnis stieg an (Luboshitzky et al., 2000), was die Autoren als Folge einer möglichen Hemmung der enzymatischen Umwandlung von Testosteron in Östradiol interpretierten. Jedoch wiesen beide Probanden bereits zu Studienbeginn die niedrigste Spermienkonzentration im Studienkollektiv auf.

Darüber hinaus gab es in der Vergangenheit Ansätze zu untersuchen, ob Melatonin in hohen Dosierungen sowohl als Kontrazeptivum für Frauen als auch für Männer verwendet werden könnte (Anderson et al., 1993; Voordouw et al., 1992). Gesunden jungen Frauen wurden dabei in einer offenen Studie 300 mg Melatonin täglich über vier Monate (allein oder in der Kombination mit Progestin) verabreicht und ein signifikanter Abfall von LH, Progesteron und Östradiol im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Unter mehrmonatiger Einnahme von 300 mg in Kombination mit 0,15 mg Progestin als Norethisteron an den Zyklustagen 1–21 wurde eine Inhibition des Eisprungs erreicht (Voordouw et al., 1992). An dieser Stelle ist anzumerken, dass in der bereits vorgestellten Studie von Lusardi et al. ein Teil der Probandinnen nach vierwöchiger Behandlung mit 5 mg Melatonin pro Tag von einer Amenorrhö nach Abschluss der Behandlung berichteten (Lusardi et al., 1997). Auch in einer nicht-kontrollierten Studie bei postmenopausalen Frauen zeigten sich nach einer sechsmonatigen Einnahme von 2 mg Melatonin pro Tag signifikant erniedrigte Östradiolspiegel (Pawlikowski et al., 2002). Dagegen zeigte sich bei gesunden jungen Männern, die über zwei Wochen 100 mg Melatonin oder Placebo am Nachmittag erhielten, kein Einfluss auf die Spiegel von LH, FSH, Prolaktin und Testosteron, jedoch wurde nach Melatonin-Einnahme eine verstärkte Testosteron induzierte Hemmung der LH-Sekretion beobachtet (Anderson et al., 1993).

In wenigen Studien wurden außerdem mögliche Effekte einer Melatonin-Einnahme auf Schilddrüsenhormone untersucht. Hinsichtlich TSH zeigten sich bisher mehrheitlich keine Effekte einer einmaligen bzw. einer bis zu zweimonatigen Einnahme von 1–10 mg Melatonin (Nickelsen et al., 1989; Ninomiya et al., 2001; Rajaratnam et al., 2003; Seabra et al., 2000; Terzolo et al., 1991; Terzolo et al., 1990). Auch in einer Studie bei prä- und menopausalen Frauen, die 3 mg Melatonin über sechs Monate einnahmen, wurden keine Effekte auf die TSH-Spiegel beobachtet, jedoch signifikant erhöhte T3- und T4-Spiegel im Vergleich zu *Baseline* und Placebo, insbesondere bei Frauen mit niedrigeren endogenen Melatonin-Spiegeln zu Studienbeginn (Bellipanni et al., 2001).

3.1.5.2.3 Humanstudien mit Erwachsenen – Schwangere und Stillende

Es konnte gezeigt werden, dass schwangere Frauen höhere endogene Melatonin-Spiegel aufweisen als nicht schwangere Frauen und dass die Spiegel im Laufe der Schwangerschaft ansteigen, um im dritten Trimester die höchsten Werte zu erreichen (Tamura et al., 2008). Daten aus Tier- und Humanstudien weisen darauf hin, dass Melatonin die Plazenta passieren

kann und so auf den Fetus/das Neugeborene übergeht (Okatani et al., 1998; Reppert und Klein, 1978).

Das Hormon Melatonin und die Aminosäure L-Tryptophan sind natürlich vorkommende Substanzen in Milch von Säugetieren (Caba-Flores et al., 2022). Die Konzentrationen der beiden Substanzen unterliegen dabei einem zirkadianen Rhythmus mit einem Melatonin-Peak zwischen zwei und vier Uhr und einer Tryptophan-Akrophase um ca. vier Uhr nachts (Sánchez et al., 2013).

Endogen gebildetes Melatonin ist auch in humaner Muttermilch nachweisbar und zeigt zirkadiane Schwankungen über den Tag (Italianer et al., 2020; Qin et al., 2019). Bei Frauen, die ihre Kinder stillten, betrug die durchschnittliche Melatonin-Konzentration in der Muttermilch nachts um 23 ng/L, das entsprach etwa 35 % der durchschnittlichen mütterlichen Serumkonzentration (65 ± 8 ng/L). Tagsüber war Melatonin in der Muttermilch nur in Spuren nachweisbar (< 10 ng/L) (Illnerová et al., 1993).

Es ist anzumerken, dass sich der natürliche zirkadiane Rhythmus der endogenen Melatoninproduktion bei Säuglingen in den ersten Lebensmonaten nach der Geburt erst entwickelt (Ardura et al., 2003; Kennaway et al., 1992).

Bei nicht schwangeren Probandinnen, die in einer klinischen Studie zur Pharmakokinetik von Melatonin 6 mg Melatonin oral aufnahmen, variierten die maximalen Serumkonzentrationen und erreichten Werte zwischen 1.100 und 2.600 ng Melatonin/L pro 1 mg exogen zugeführtem Melatonin (Markantonis et al., 2008). Die Übertragung dieses Ergebnisses auf stillende Frauen würde – basierend auf der Annahme eines durchschnittlichen Melatonin-Gehaltes in der Muttermilch von 35 % der mütterlichen Serumkonzentration – zu einem Anstieg der Melatonin-Konzentration in der Muttermilch von knapp 400 bis 1.000 ng/L pro 1 mg von exogen aufgenommenem Melatonin führen. **Nach diesem Szenario würde folglich die physiologische Maximalkonzentration in der Muttermilch durch die Zufuhr von 1 mg Melatonin um das 17- bis 43-Fache überschritten werden.**

In Tierversuchen wurde der mögliche Einfluss einer Verabreichung von Melatonin an Muttertiere während der embryo-fetalen Entwicklung sowie während der Laktationsphase untersucht (s. Abschnitt 3.1.5.1.6):

In einer Studie zur embryo-fetalen Entwicklung an Kaninchen, denen Melatonin an den Gestationstagen 7–19 verabreicht wurde, zeigte sich unter der höchsten Dosis von 150 mg/kg KG pro Tag eine leicht erhöhte Inzidenz an fetalen Fehlbildungen (z. B. den Kopf, Gelenke oder Wirbelsäule betreffend; 1,9 vs. 0 % der Kontrollen). Zudem wurden diverse viszerale und Skelett-Abweichungen („*variations*“) etwas häufiger, dabei teilweise statistisch signifikant, festgestellt (EMA, 2018; TGA, 2009).

In einer Studie an Ratten, die eine embryo-fetale sowie peri- und postnatale Behandlung (6. Gestationstag bis 21. Tag *post-partum*) mit Melatonin untersuchte, wurden bei der höchsten Dosis (200 mg/kg) reduziertes Wachstum und verminderte Viabilität beim Nachwuchs während der Laktationsphase beobachtet. Zudem wurde von geringer körperlicher Entwicklungsverzögerung ebenfalls bei 200 mg/kg beim männlichen Nachwuchs (TGA, 2009) sowie gering verminderter Reife bei allen Dosisgruppen, d. h. bereits bei 15 mg/kg KG, bei der Entwöhnung berichtet, jedoch ohne weitere Veränderung der anschließenden Entwicklung der F1-Generation (EMA, 2018). Die EMA schlussfolgerte, dass auf eine Melatonin-Einnahme in der Laktationsphase bzw. Stillzeit verzichtet werden sollte.

Das BfR merkt an, dass die Dosierungen um 50 mg/kg KG pro Tag, die in Bezug auf die prä- und postnatale Entwicklung in den oben dargestellten Tierstudien als NOAELs identifiziert wurden (TGA, 2009), einer Aufnahme beim Menschen von etwa 3500 mg Melatonin pro Tag entsprechen würden und somit als vergleichsweise sehr hoch anzusehen wären.

Andererseits ist festzustellen, dass klinische Studien bezüglich der Verwendung von Melatonin-Präparaten während der Stillzeit nicht vorliegen.

Kürzlich wurde lediglich ein pädiatrischer Fall eines seit seiner Geburt gestillten 18 Monate alten Kindes publiziert, bei dem die Autoren eine Verbindung zwischen der Aufnahme von Melatonin über die Muttermilch und einer verminderten Thrombozytenaggregation vermuteten. Bei dem Kind war es seit seiner Geburt immer wieder zu Blutungen gekommen. Das Vorliegen einer krankheitsbedingten Blutgerinnungsstörung konnte ausgeschlossen werden und die Familienanamnese für Blutungsstörungen war negativ. Das Kind nahm weder Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel, Kräutertees noch Infusionen zu sich. Ein Thrombozytenaggregationstest zeigte jedoch eine verminderte Thrombozytenaggregation. Kurze Zeit vor dem Test war das Kind gestillt worden. Um einen möglichen Einfluss der Muttermilch auszuschließen, wurde der Test nüchtern wiederholt: dabei zeigte sich eine normale Thrombozytenaggregationszeit. Die darauffolgende Anamnese ergab, dass die Mutter während der Schwangerschaft und über einen längeren Zeitraum während des Stillens ein Nahrungsergänzungsmittel mit 1 mg Melatonin und 45 mg Baldrianextrakt pro Tablette einnahm. In der Regel wurde das NEM abends vor dem Schlafengehen eingenommen, aber aus ihrer Krankengeschichte ging hervor, dass sie gelegentlich auch Melatonin für die Nachmittagsruhe einnahm. Die Mutter gab an, nicht mehr als 10 Tabletten pro Tag eingenommen zu haben, d. h. maximal 10 mg Melatonin täglich. Drei Monate nach dem Absetzen von exogenem Melatonin durch die Mutter wurde ein neuer Thrombozyten-Aggregationstest durchgeführt, dessen Ergebnis negativ war. Dies deutete laut den Autoren darauf hin, dass die veränderte Thrombozytenaggregation des vorherigen Tests durch die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung des Melatonins, mit dem das Kind möglicherweise über die Muttermilch exponiert war, verursacht worden sein könnte. Nach Absetzen von Melatonin bei der Mutter traten bei dem Kind zudem keine weiteren Blutungsepisoden auf (Iavarone et al., 2023).

In Bezug auf Humanstudien hat das BfR Studien identifiziert, in denen eine therapeutische Anwendung von Melatonin in der Schwangerschaft unter anderem hinsichtlich Präeklampsie, intrauteriner Wachstumsrestriktion, Blutverlust nach Kaiserschnitt oder *In-vitro*-Fertilisation bei Tieren oder Menschen untersucht wurde (Fernando et al., 2018; Hobson et al., 2018; Khezri et al., 2019; Miller et al., 2014). Größer angelegte klinische Studien zur Melatonin-Einnahme in der Schwangerschaft bei fetaler Wachstumsrestriktion bzw. plazentaler Insuffizienz oder hinsichtlich einer Geburtseinleitung sind 2019 bzw. 2020 initiiert worden (Palmer et al., 2019; Swarnamani et al., 2020).

Es ist jedoch festzustellen, dass weitere klinische Daten zur Anwendung von Melatonin bei Frauen mit einer Nicht-Risiko-Schwangerschaft bzw. bei einer ohne Komplikationen verlaufenden Schwangerschaft oder Geburt nicht vorliegen.

In dem *Assessment Report*, der im Rahmen des Zulassungsverfahrens für ein melatoninhaltiges Arzneimittel für Kinder und Jugendliche mit bestimmten neurologischen Auffälligkeiten oder Erkrankungen erstellt wurde, sowie in der *Summary of Product Characteristics* zu diesem Arzneimittel wird angesichts fehlender klinischer Daten eine

Anwendung von Melatonin bei schwangeren Frauen, bei Frauen, die schwanger werden wollen sowie bei Stillenden nicht empfohlen (EMA, 2018; EMA, 2021b).

3.1.5.2.4 Untersuchungen an erwachsenen Patientinnen und Patienten

Systematische Reviews zu mit Melatonin behandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten

In einem 2022 erschienenen systematischen Review wurden Sicherheitsaspekte höherer Melatonin-Dosierungen (≥ 10 mg/Tag) über einen längeren Zeitraum (drei Monate und länger) bei Erwachsenen untersucht. In die Bewertung flossen 79 Studien mit 3.861 erwachsenen Probanden ein; darunter 15 Studien mit einer Interventionsdauer von drei Monaten oder länger; 14 Studien inkludierten gesunden Erwachsene. 29 Studien (37 %) enthielten keinen Hinweis auf das Vorliegen oder Nichtvorliegen von unerwünschten Effekten (*adverse events*). Es traten 913 *adverse events* bei 2.114 Probanden (Interventionsgruppe) auf; bei der Kontrollgruppe waren es im Vergleich dazu 708 *adverse events* bei 2.258 Probanden. Bei vielen inkludierten Studien wurde das Risiko einer Verzerrung (*risk of bias*) als mittel oder hoch eingeschätzt.

Nur 4 Studien stuften die Autoren unter *low risk of bias* ein. Die Ergebnisse dieser Studien wiesen darauf hin, dass eine Verabreichung von exogenem Melatonin keinen nachweisbaren Anstieg von schwerwiegenden unerwünschten Effekten (*severe adverse events*) (*rate ratio* = 0,88 [CI: 0,52, 1,50]) oder Abbrüchen aufgrund von unerwünschten Effekten (0,93 [CI: 0,24, 3,56]) verursachte, die Melatonin-Gabe aber das Risiko von unerwünschten Effekten wie **Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Schwindel** signifikant erhöhte (CI: 1,40 (1,15; 1,69)). Die Autoren stellten fest, dass nur wenige Studien vorlagen, aus denen sich belastbare Schlussfolgerungen zum Sicherheitsprofil von Melatonin ableiten ließen (Menczel Schrire et al., 2022).

In einem weiteren systematischen Review wurden vier RCT-Studien zum Effekt einer Melatonin-Gabe von 2; 2,5; 5 bzw. 24 mg pro Tag an Patientinnen und Patienten (n = 16–47), die unter Bluthochdruck bzw. nächtlichem Bluthochdruck litten, ausgewertet. Die Dauer der Intervention betrug drei bis vier Wochen. Nur die Verabreichung von Melatonin mit kontrollierter Freisetzung (*controlled-release*) war mit einer Senkung des nächtlichen systolischen Blutdrucks der Patientinnen und Patienten um 3,57 mm Hg (95 % Konfidenzintervall: -7,88 bis 0,73) verbunden (Lee et al., 2022). Die Melatonin-Zufuhr erhöhte das Risiko für Tagesmüdigkeit, jedoch nicht statistisch signifikant (Odds Ratio: 2,32, 95% CI: 0,43–12,59). Unerwünschte Effekte wurden nur in einer Studie diskutiert: Müdigkeit (41,7 % Melatonin vs. 30,6 % Placebo), frühmorgendliches Erwachen (38,9 % Melatonin vs. 25 % Placebo) und Schwäche (21,3 % Melatonin vs. 6,4 % Placebo). Die Aussagekraft von drei der vier Studien wurde anhand des *Cochrane Risk of Bias Tool* als gering bis sehr gering eingestuft.

Einzelstudien und Fallberichte mit erwachsenen Patientinnen und Patienten

Das BfR hat eine Reihe von publizierten Originalstudien identifiziert, die mit erwachsenen Patienten durchgeführt wurden.

Beispielsweise führte in einer placebokontrollierten Studie bei Personen **mit saisonal-affektiven Störungen** (n = 6) eine Tagesdosis von 2–2,4 mg Melatonin¹¹, die in Teildosierungen von 0,2 mg über den Tag verteilt eine Woche lang eingenommen wurde, zu zunehmender subjektiver Abgeschlagenheit und verminderter subjektiver Vitalität („*decreased energy*“) bei den Probanden. Dabei zeigte sich (im Gegensatz zur der nach einmaliger Einnahme von Melatonin bei gesunden Probanden in mehreren Studien beobachteten verlängerten Reaktionszeit, Abschnitt 3.1.5.2.2) die gemessene visuelle Reaktionszeit unter Melatonin leicht reduziert. Hinsichtlich Aufmerksamkeit oder Gedächtnisleistung waren keine Veränderungen im Vergleich zur Placebo-Behandlung erkennbar (Sherer et al., 1985).

In einer Kohortenstudie, die zwischen den Jahren 2008 und 2013 durchgeführt wurde, wurden Patientinnen und Patienten **im Alter von ≥ 45 Jahren**, denen Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen verschrieben worden waren, über einen durchschnittlichen individuellen Zeitraum von 2,6 Jahren im Vergleich zu Kontrollpersonen hinsichtlich des Auftretens von Knochenfrakturen beobachtet. Die einzelnen Kohorten umfassten Patientinnen und Patienten, denen entweder Melatonin (n = 1377), ein hypnotisches Benzodiazepin (n = 880) oder sedierende Arzneimittel mit Wirkstoffen der Z-Arzneistoffgruppe (wie Zolpidem; n = 1148) verschrieben worden waren (Fisher et al., 2016). Es ist anzumerken, dass bei älteren Personen, die hypnotische Arzneistoffe wie Benzodiazepine oder sedierende Z-Substanzen erhalten, das Sturzrisiko aufgrund psychomotorischer Beeinträchtigungen erhöht sein kann (Fisher et al., 2016). Die Auswertung der Kohortenstudie zeigte eine Assoziation einer wiederholten (mindestens dreimaligen) Verschreibung von Melatonin mit einem erhöhten **Risiko für Knochenbrüche** (*adjusted hazard ratio*: 1,44 (95% CI 1,01–2,04)). Dabei wurden in der Auswertung auch Kovariaten oder das Vorhandensein von Komorbiditäten in den Vergleichsgruppen (wie z. B. das Vorhandensein von Demenzerkrankungen oder muskuloskelettalen Problemen), die zu einer Verzerrung des Ergebnisses beitragen könnten, berücksichtigt. Etwa 70 % der Patientinnen und Patienten war Melatonin in Form eines *prolonged-release*-Arzneimittels mit verzögerter Freisetzung verschrieben worden. Im Vergleich dazu lag der *adjusted hazard ratio* bei Patientinnen und Patienten, denen ein hypnotisches Benzodiazepin verschrieben worden war, bei 1,26 (95% CI: 0,82–1,92) und bei Patientinnen und Patienten, die Rezepte für Z-Arzneistoffe empfangen hatten, bei 1,52 (95% CI: 1,04–2,23) (Fisher et al., 2016). Zu dieser Beobachtungsstudie ist kritisch anzumerken, dass aus ihr die eigentliche Exposition der Teilnehmenden gegenüber den einzelnen Schlafmitteln bzw. die Compliance bezüglich der Einnahme nicht hervorgeht, und dass hinsichtlich einer Verwendung von Melatonin keine Differenzierung zwischen verschiedenen Dosierungen vorgenommen wurde.

In einer Studie bei erwachsenen Personen mit **funktioneller Dyspepsie**, die am Abend 5 mg Melatonin über 12 Wochen einnahmen, berichteten zwei von 30 Patienten über exzessive morgendliche Müdigkeit, schwache Muskelkraft und Schwindel, woraufhin die Dosis von 5 auf 3 mg reduziert und die Behandlung fortgesetzt wurde (Klupińska et al., 2007).

In einer Studie mit 157 Patientinnen und Patienten mit **Morbus Alzheimer**, die über 8 Wochen 2,5 mg Melatonin (mit verzögerter Freisetzung), 10 mg Melatonin (mit sofortiger Freisetzung) oder Placebo erhielten, traten unerwünschte Ereignisse wie ungewöhnliches Verhalten, Schmerzen, Stürze, Infektionen, Beschwerden des Gastrointestinaltrakts, der

¹¹ parallel zu einer täglichen Lichttherapie

Atemwege und der Haut auf, jedoch ohne Unterschiede bezüglich Häufigkeit und Schwere zur Placebo-Gruppe (Singer et al., 2003). Melatonin-Plasmaspiegel am Tag wurden gemessen und zeigten sich bei 2,5 und 10 mg Melatonin-Einnahme signifikant erhöht im Vergleich zu Placebo, mit teilweise hohen interindividuellen Unterschieden. Patientinnen und Patienten **mit besonders hohen Melatonin-Plasmaspiegeln am Tag zeigten eine signifikante Verschlechterung ihres nächtlichen Schlafes und ihres Nacht-Tag-Schlaf-Verhältnisses.**

Unter einer längerfristigen Einnahme im Mittel über 15 Monate (bis zu 3,5 Jahre) von 2,5 mg Melatonin (verzögerte Freisetzung und +/- Lichttherapie) wurden bei älteren Bewohnerinnen und Bewohnern in Pflegeeinrichtungen (n = 189), 87 % davon mit **Demenz**, als häufigste unerwünschte Wirkungen Schläfrigkeit, Reizbarkeit, Kopfschmerzen und Schwindel insgesamt genannt, wobei Schläfrigkeit und Kopfschmerzen häufiger unter der Einnahme von Melatonin (ohne Lichttherapie) beobachtet wurden, jedoch ohne statistische Signifikanz im Vergleich zu Placebo (Riemersma-van der Lek et al., 2008). Darüber hinaus berichtete das Pflegepersonal über einen negativen Effekt auf die Stimmungslage und ein vermehrtes zurückziehendes Verhalten bei behandelten Personen unter der Einnahme von Melatonin (ohne Lichttherapie) (Riemersma-van der Lek et al., 2008).

In einzelnen Fallberichten wurde das Auftreten oder die Verschlimmerung der Symptomatik von **Autoimmunerkrankungen** oder **inflammatorischen Erkrankungen** nach Einnahme von Melatonin beschrieben.

Hong und Riegler berichteten von dem Auftreten einer Autoimmunhepatitis bei einer 39-jährigen Frau, die wegen Schlaflosigkeit zwei Wochen lang 3 mg Melatonin eingenommen hatte (Hong und Riegler, 1997). Calvo et al. berichteten von dem Fall einer 35-jährigen Frau, die vier Tage nach Beginn einer täglichen Einnahme von 3 mg Melatonin eine symptombezogene Reaktivierung einer Morbus-Crohn-Erkrankung zeigte (Calvo et al., 2002).

In einer jüngeren Publikation aus dem Jahre 2020 stellten Nedkova-Hristova et al. Fälle von zwei Männern und einer Frau vor, die an einer Myasthenia gravis, einer Autoimmunerkrankung, bei der es zu Störungen der neuromuskulären Signalübertragung kommt, litten. Im Rahmen ihrer Behandlung unterlagen die betroffenen Personen einer Immunsuppression mit Prednisolon. In allen drei Fällen trat vor diesem Hintergrund innerhalb von Tagen oder Wochen nach Beginn einer Melatonin-Einnahme von etwa 2 mg pro Tag eine Verschlimmerung (Exazerbation) der Myasthenia gravis-Symptomatik auf. Die Autoren des Berichts diskutierten, dass möglicherweise immunmodulierende Eigenschaften von Melatonin eine Rolle bei einer Verschlimmerung der Symptome bestehender Autoimmunerkrankungen spielen könnten (Nedkova-Hristova et al., 2020).

3.1.5.3 Befunde aus Humanstudien mit Kindern und/oder Jugendlichen

Insgesamt liegen wenige Studien zur Einnahme von Melatonin, insbesondere bei gesunden Kindern und Jugendlichen, vor. Der Großteil der Studien wurde bei Kindern mit leichten bis zu schweren Komorbiditäten, insbesondere neurologischen Störungen und Verhaltensstörungen (wie verzögertem Schlafphasensyndrom, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Autismus-Spektrum-Störungen, neurologischen Entwicklungsstörungen oder Epilepsie) durchgeführt.

Auch in diesen Studien stand in der Regel die Wirksamkeitsprüfung hinsichtlich einer verlängerten Schlafenszeit oder einer verkürzten Einschlafzeit im Fokus, und das Auftreten

unerwünschter Wirkungen wurde nicht immer systematisch erfasst bzw. statistisch ausgewertet.

Es wurde berichtet, dass Kinder mit neurologischen Entwicklungsstörungen und Autismus-Spektrum-Störungen häufig niedrige endogene Melatonin-Spiegel in der Nacht bzw. eine abnorme zirkadiane Rhythmik der Melatonin-Sekretion aufweisen, was mit vermehrten Einschlaf- oder Durchschlafproblemen und/oder frühem Aufwachen einhergehen kann (Abdelgadir et al., 2018; Gringras et al., 2017; Rossignol and Frye, 2011).

3.1.5.3.1 Studien zu Schlafstörungen oder in Bezug auf Migräneprophylaxe bei Kindern

Als unerwünschte Wirkungen wurde in Studien mit täglicher Zufuhr von Melatonin (0,3 mg bis 10 mg) über einen mindestens mehrtägigen Zeitraum (1 Woche bis maximal 11 Jahre) bei Kindern bzw. Jugendlichen – ohne weitere schwere Begleiterkrankungen aber mit primären Schlafstörungen – unter anderem von Kopfschmerzen, Blässe, Schwindel/Benommenheit, Kältegefühl, gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen) und erhöhter Harndrang bzw. Einnässen berichtet. Zudem wurde kurz nach der jeweiligen Einnahme von Melatonin akut eine (erwartete) erhöhte Müdigkeit beobachtet (Eckerberg et al., 2012; van Geijlswijk et al., 2010a; van Geijlswijk et al., 2011; van Geijlswijk et al., 2010b; Zwart et al., 2018).

Es ist anzumerken, dass auch bei Untersuchungen zur Anwendung von Melatonin über mehrere Jahre bei Kindern und Jugendlichen nicht immer davon auszugehen ist, dass Melatonin kontinuierlich, d. h. täglich bzw. ohne Unterbrechungen, eingenommen wurde. Genaue Angaben hierzu sind häufig unvollständig (Zwart et al., 2018).

In Studien zu Migräneprophylaxe bei Kindern wurde am häufigsten von Müdigkeit oder Schläfrigkeit am Tag berichtet, die in zwei offenen (*open label*) Studien ohne Placebogruppe, in denen 0,3 mg/kg bzw. 3 mg Melatonin über drei Monate verabreicht wurden, bei drei von 60 Kindern bzw. bei einem von 22 Kindern zu einem vorzeitigen Studienabbruch führte (Fallah et al., 2015; Miano et al., 2008).

Studien bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen, die an leichten bis schwersten neurologischen Entwicklungsstörungen und/oder Verhaltensstörungen litten, berichteten neben den oben genannten unerwünschten Wirkungen, die bei Kindern mit primären Schlafstörungen auftraten, außerdem von verschlechterter Stimmungslage bzw. Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, Unruhe/Hyperaktivität, Erschöpfung (*fatigue*), verschlechtertem Schlafmuster/nächtlichem Erwachen, Albträumen und Angst. Dabei wurde eine tägliche Melatoninzufuhr von 0,5 mg bis 24 mg, durch Präparate mit sofortiger oder verzögerter Freisetzung oder als Kombinationspräparat, über einen Zeitraum von 4 Wochen bis zu 5 Jahren untersucht – wobei ein Großteil der Studien (13 von 21) einen Zeitraum von bis zu maximal 26 Wochen untersuchten (Appleton et al., 2012; Carr et al., 2007; Cortesi et al., 2012; Elkhayat et al., 2010; Gringras et al., 2012; Gringras et al., 2017; Hoebert et al., 2009; Jain et al., 2015; Malow et al., 2012; Malow et al., 2021; Maras et al., 2018; Sheldon, 1998; Smits et al., 2001; Smits et al., 2003; Tjon Pian Gi et al., 2003; Van der Heijden et al., 2007; Waldron et al., 2016; Waldron et al., 2005; Wasdell et al., 2008; Weiss et al., 2006; Yuge et al., 2020).

Autoren einiger der klinischen placebokontrollierten Studien, in denen eine mögliche therapeutische Wirkung von Melatonin bei Kindern erprobt wurde, berichteten, dass unerwünschte Wirkungen (*adverse events*) unter Melatonin in ähnlicher Häufigkeit wie

unter Placebo auftraten (Appleton et al., 2012; Gringras et al., 2017; Wasdell et al., 2008). Es ist jedoch festzustellen, dass Aspekte der Sicherheit bei diesen Studien nicht im Fokus standen bzw. unerwünschte Ereignisse nicht dezidiert statistisch ausgewertet wurden.

Hervorzuheben sind andererseits Ergebnisse einer klinischen Studie, in der Melatonin als Arzneistoff in der Darreichungsform für Erwachsene an Kindern im Alter von 2 bis 17,5 Jahren im Vorfeld der Zulassung eines Arzneimittels für Kinder und Jugendliche erprobt wurde: In der 13 Wochen langen doppelblinden placebokontrollierten Studienphase traten Somnolenz, Erschöpfung, Kopfschmerzen, Husten, Dyspnoe und Unruhe häufiger in der Verum-Gruppe bei 2 bis 5 mg Melatonin auf als in der Placebo-Gruppe (EMA, 2018, Gringras et al., 2017; s. Abschnitt 3.1.5.5).

Auch wurde von Fällen einer Verschlechterung bzw. von einem Neuauftreten von Anfallsleiden in einigen Veröffentlichungen berichtet, jedoch ist die Datenlage hierzu inkonsistent (siehe Abschnitt 3.1.5.3.2).

Im Hinblick auf die Behandlung von Schlafstörungen zeigten Studien, dass sich häufig eine individuelle Dosisanpassung als sinnvoll erwies und bereits niedrige Dosierungen (< 3 mg Melatonin) den erwünschten schlaffördernden Effekt erzielten (Bruni et al., 2015; Gringras et al., 2012; Malow et al., 2021; van Geijlswijk et al., 2010b; Yuge et al., 2020).

Insbesondere bei jungen Patientinnen und Patienten mit bestimmten neurologischen Entwicklungsstörungen wurde beobachtet, dass **nach initial gutem Ansprechen auf Melatonin die Dosis deutlich reduziert werden musste, um sich erneut als wirksam zu erweisen** (Braam et al., 2013). Als Grund hierfür wurde zumindest bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eine vergleichsweise niedrige Metabolisierung von Melatonin aufgrund einer verringerten CYP1A2-Aktivität (bedingt durch bestimmte *single nucleotide* Polymorphismen (SNPs) im *CYP1A2*-Gen) vermutet, wodurch die Entwicklung auffällig erhöhter Melatonin-Spiegel am Tag (nach Zufuhr von exogenem Melatonin in sonst üblicher Dosierung) erklärt werden könnte. Es wurde angenommen, dass eine Kumulation von Melatonin wiederum zu einem Verlust des zirkadianen Rhythmus führen könnte, wodurch das Ansprechen auf die Einnahme von exogenem Melatonin beeinträchtigt sein könnte (Braam et al., 2013).

Autoren mehrerer Studien wiesen zudem auf die Bedeutung der Bestimmung des individuellen DMLO (*dim light melatonin onset*, siehe Abschnitt 3.1.2.1.) vor Therapiebeginn für eine effektive Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Melatonin hin (Bruni et al., 2015). Der Zeitpunkt der Melatonin-Einnahme zur Behandlung von Schlafproblemen sollte laut Autoren dann in Abhängigkeit von den individuellen DMLOs (und nicht von der gewünschten bzw. gewohnten Schlafenszeit) empfohlen werden.

3.1.5.3.2 Studien bei Kindern mit Epilepsie

In einer Reihe von Studien wurde bei Kindern, die an Anfallsleiden/Epilepsie bzw. neurologischen Erkrankungen litten, die mit Anfallsleiden/Epilepsie verbunden waren, der Einfluss von Melatonin auf das Anfallsleiden untersucht (Brigo et al., 2016; Coppola et al., 2004; Elkhayat et al., 2010; Fauteck et al., 1999; Jain et al., 2015; Jan et al., 1999; Malow et al., 2012; Sheldon, 1998; Smits et al., 2001; Waldron et al., 2005; Wasdell et al., 2008). Viele der Studien zeigten keine wesentlichen Effekte einer Einnahme von Melatonin auf Anfälle bzw. Anfallshäufigkeit. Hingegen wiesen manche Studien auf eine Besserung des Anfallsleidens hin, in anderen Fällen wurde jedoch ein Neuauftreten oder eine

Verschlechterung beobachtet, z. B. in der Studie von Sheldon (1998) oder von Smits et al., 2001.

Aufgrund der inkonsistenten Datenlage sollte Melatonin aus Sicht der Risikobewertung bei Personen mit Anfallsleiden/Epilepsie nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

3.1.5.3.3 Studien zur hormonellen und pubertären Entwicklung

Da nächtliche endogene Melatonin-Peak-Konzentrationen bei jungen Kindern im Alter zwischen vier und sieben Jahren am höchsten sind (Tordjman et al., 2017), danach die Konzentrationen mit zunehmendem Alter sinken und diese Abnahme in der präpubertären Phase bis hin zur Pubertät besonders ausgeprägt ist (Waldhauser et al., 1984), wird ein möglicher Einfluss von exogenem Melatonin auf die hormonelle bzw. pubertäre Entwicklung von Kindern und Jugendlichen diskutiert. Hierzu liegen bisher nur wenige Studien (insbesondere in Bezug auf Langzeitstudien mit ausreichenden Fallzahlen) vor, die Assoziationen zwischen Pubertätsbeginn bei Kindern und Jugendlichen und langfristiger, exogener Melatonin-Gabe untersucht haben. Die Aussagekraft dieser Studien ist aufgrund der sehr geringen Stichprobengrößen, einer unvollständigen Nachbeobachtungsperiode und unzureichender Messungen des Beginns der pubertären Reifung limitiert (Boafo et al., 2019).

In einer klinischen Studie zu Melatonin als Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung wurde die pubertäre Entwicklung zu Studienbeginn und nach 13, 28 und 106 Wochen mit Hilfe von Tanner-Stadien (weibliche Brust, männliche Genitalien und Intimbehaarung) ärztlich bewertet. Laut den Autoren zeigten sich bereits zu Studienbeginn aufgrund des geringfügig jüngeren Alters in der Placebo-Gruppe (im Mittel 8,4 Jahre) im Vergleich zur Verum-Gruppe (9 Jahre) mehr Kinder in einer etwas früheren Entwicklungsphase (*preadolescent*) in der Placebo-Gruppe als in der Melatonin-Gruppe. Nach dem kurzen doppelblinden, placebokontrollierten Interventionszeitraum von 13 Wochen (2 mg Melatonin vs. Placebo) zeigten sich zwischen den Gruppen keine deutlichen Unterschiede hinsichtlich der Veränderung erhobener Parameter der pubertären Entwicklung im Vergleich zu Studienbeginn. In dem anschließend durchgeführten *Follow-up (open label)* erhielten die Teilnehmenden 2, 5 oder 10 mg Melatonin bzw. Placebo für weitere 91 Wochen. Laut den Autoren zeigte sich die pubertäre Entwicklung zu Studienende innerhalb normaler altersüblicher Bereiche, die aufgrund des Studiendesigns jedoch nur mit Daten der allgemeinen niederländischen Bevölkerung verglichen wurden. Zudem wurde nur eine kleine Anzahl einwilligender Kinder im Alter von > 8 Jahren untersucht (n = 31), und nicht jeder Parameter wurde bei allen Kindern erfasst (Malow et al., 2021).

Im Rahmen einer prospektiven *Follow-up*-Studie zur Therapie mit Melatonin (verzögerte Freisetzung, mittlere Dosis 10 ± 5 mg) bei 44 Kindern mit neurologischen Entwicklungsstörungen (*neurodevelopmental disorders*, NDD) und behandlungsresistenten Störungen des zirkadianen Schlafrhythmus (*treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders*, CRSD) wurden die Betreuungspersonen alle drei Monate über einen Zeitraum von bis zu 3,8 Jahren zur Melatonin-Therapie strukturiert telefonisch befragt. Die Kinder hatten zuvor an einer placebokontrollierten, doppelblinden *Cross-over*-Studie mit Melatonin mit verzögerter Freisetzung zur Behandlung von Störungen des zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus teilgenommen.

Eine vorzeitige Pubertät lag bei fünf Kindern mit schwerer NDD vor, wobei diese bereits vor der Melatonin-Behandlung begannen zu pubertieren. Bei den anderen Kindern begann die Pubertät mit einem Durchschnittsalter von 13 Jahren $\pm$ 1 Jahren. Es wurden zudem keine unerwünschten Ereignisse beschrieben (Carr et al., 2007).

In einem Kollektiv an ursprünglich 69 Kindern (mittleres Alter: 12 Jahre, Spannweite 8,6–15,7 Jahre) mit chronisch idiopathischen Einschlafproblemen, die im Rahmen einer offenen Studie über im Mittel 3,1 Jahre durchschnittlich 2,7 mg Melatonin (0,3–10 mg) pro Tag eingenommen hatten, wurde in einem *Follow-up* ebenfalls die pubertäre Entwicklung mittels Fragebogen, der von den Teilnehmenden selbst ausgefüllt wurde, untersucht und mit publizierten alters- und geschlechtsspezifischen Daten der niederländischen Bevölkerung verglichen (van Geijlswijk et al., 2011). Tanner-Stadien, die in dieser Studie mittels Fragebogen für einen Teil der Kinder (ca. 67 %) der ursprünglichen Teilnehmenden erfasst wurden, wiesen laut Autoren auf eine normale pubertäre Entwicklung der Kinder hin – verglichen mit der niederländischen Allgemeinbevölkerung derselben Altersgruppe. Zu der Auswertung ist jedoch kritisch anzumerken, dass gemäß Autoren nur 33 % der Kinder in der Phase des *Follow-up* das Alter von 13 erreichten, so dass unklar ist, bei welchem Anteil der Kinder eine Beurteilung bezüglich einer möglicherweise verzögerten pubertären Entwicklung hätte erfolgen können.

In einem anschließenden Survey wurden die Probanden erneut im Jugendalter und im jungen Erwachsenenalter (im Mittel 20 Jahre) zu dem selbst wahrgenommenen Zeitpunkt ihrer pubertären Entwicklung befragt und die Daten ebenfalls mit publizierten epidemiologischen Daten norwegischer Jugendlicher und junger Erwachsener als Kontrolle verglichen. Die Antwortrate der Umfrage betrug 48 % (n = 33). Insgesamt nahmen die Probanden Melatonin (ohne genaue Angaben zur Dosierung) über einen Zeitraum von einem bis zu 11,9 Jahren (im Mittel 7,1 Jahre) ein. Fast ein Drittel der Probanden (31 %) gab an, den Zeitpunkt ihrer pubertären Entwicklung als verspätet wahrgenommen zu haben. Im Vergleich dazu berichteten etwa ein Sechstel (17 %) der epidemiologischen norwegischen Vergleichsgruppe gemäß ihrer persönlichen Einschätzung von einer verzögerten pubertären Entwicklung. Jedoch ist das Ergebnis dieser Studie mit Vorsicht zu interpretieren, da die Daten auf ausschließlich selbstberichteten Aussagen der teilnehmenden Personen basieren. Endokrine Parameter wurden in den genannten Studien nicht berichtet (Zwart et al., 2018).

Die mögliche Beeinflussung von Hormonen und anderen Biomarkern durch exogen zugeführtes Melatonin bei Kindern und Jugendlichen wurde bisher kaum untersucht. In einer *Open-label*-Studie mit Dosisescalation erhielten 24 Kinder mit der Diagnose ASD im Alter von drei bis 10 Jahren über einen Zeitraum von 14 Wochen 1 bis 6 mg Melatonin, um das Dosis-Wirkungs-Verhältnis, die Verträglichkeit und die Sicherheit der Intervention zu untersuchen. In die Studie wurden nur Kinder aufgenommen, die präpubertär waren (ärztliche Einstufung anhand der Tanner-Stadien). Es zeigte sich kein Einfluss der Melatonin-Gabe auf die gemessenen Plasma-Spiegel von Östrogen, Testosteron, FSH, LH und Prolaktin (Malow et al., 2012).

3.1.5.3.4 Meldungen an Giftnotrufzentralen im Zusammenhang mit der Einnahme melatoninhaltiger Präparate durch Kinder

Bei einer von der CDC (*Centers of Disease Control and Prevention*) im *Morbidity and Mortality Weekly Report* veröffentlichten Studie handelt es sich um eine Auswertung aller Melatonin-Einnahmen bei Kindern und jungen Erwachsenen (< 19 Jahre), die den

Giftnotrufzentralen in den USA zwischen den Jahren 2012 und 2021 gemeldet wurden. In diesem Zeitraum gingen 260.435 Meldungen im Zusammenhang mit einer kindlichen Melatonin-Einnahme ein, das entsprach 2,25 % aller Meldungen für Kinder.

Die meisten Fälle betrafen Personen im Alter von weniger als 5 Jahren (84 %), waren in 94 % der Fälle gemäß Angaben der Anrufenden unbeabsichtigt und erfolgten in 99 % der Fälle zu Hause. Die meisten gemeldeten kindlichen Melatonin-Einnahmen verliefen ohne Symptome (84,4 %), und die Kinder erholten sich zu Hause. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen betrafen das zentrale Nervensystem, den Magen-Darm-Trakt und das Herz-Kreislauf-System.

Von den 260.435 Fällen wurden 27.795 Fälle in einer Gesundheitseinrichtung behandelt. Während 71,6 % dieser Fälle entlassen wurden, mussten 14,7 % stationär aufgenommen werden und 1 % (287 Fälle) auf der Intensivstation behandelt werden. Fünf Kinder benötigten eine mechanische Beatmung; zwei Kinder (Alter ≤ 2 Jahren) starben.

Die Autoren wiesen auf folgende Einschränkungen ihrer Analyse hin: (1) Die Daten wurden auf Grundlage von Selbstberichten erhoben, die die tatsächliche Exposition möglicherweise unterschätzten, (2) die Giftnotrufzentralen waren nicht in der Lage, die Richtigkeit aller Fallberichte zu überprüfen, und (3) anhand der Giftnotrufdaten ließ sich nicht feststellen, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen den Todesfällen und möglichen adversen Effekten von Melatonin bestand (Lelak et al., 2022).

Die Autoren wiesen zudem darauf hin, dass Melatonin-Präparate auch in Form von Gummidrops erhältlich seien. Dieses könnte das Risiko einer versehentlichen Einnahme durch Kinder aufgrund des hohen Verwechslungspotenzials mit Süßigkeiten bergen (Kuehn, 2022; Lelak et al., 2022).

Dem BfR liegen keine ärztlichen Mitteilungen zu Vergiftungen bei Kindern gemäß §16e Absatz 2 Chemikaliengesetz in Bezug auf melatoninhaltige NEM vor. Im Rahmen der Pilotstudie Pimont¹² wurden jedoch in einem Teilprojekt Anfragen zu NEM bei den deutschen Giftinformationszentren gesammelt. In 45 Monaten (retrospektive Datensammlung von Januar 2015 bis November 2017 und prospektive Datensammlung von Mai 2018 bis Februar 2019) wurden insgesamt vier Fälle im Zusammenhang mit melatoninhaltigen NEM bei Kindern registriert. In allen Fällen handelte es sich um eine akzidentelle orale Aufnahme. Betroffen waren drei Kleinkinder und ein Schulkind. Für zwei Fälle wurden auch klinische Daten übermittelt: Zwei Kleinkinder waren zum Zeitpunkt des Anrufs beim Giftinformationszentrum nach einer unklaren Menge von melatoninhaltigen NEM asymptomatisch.

Von einem der deutschen Giftinformationszentren hat das BfR zudem kürzlich einen Hinweis zu NEM erhalten, die von Kindern leicht mit Süßigkeiten verwechselt werden könnten. Das Giftinformationszentrum berichtete dabei auch über insgesamt 10 Fälle im Zusammenhang mit melatoninhaltigen Gummidrops. In mindestens 8 Fällen waren Kinder betroffen. Informationen zum Schweregrad wurden dem BfR nicht übermittelt. Alle Fälle ereigneten sich in den Jahren 2022 und 2023.

¹² ABSCHLUSSBERICHT „VERGIFTUNGSMONITORING“ 2019, URL: <https://www.bmu.de/forschungsbericht/pilotstudie-zur-etablierung-eines-nationalen-vergiftungsmonitorings-im-verbund-mit-der-gesellschaft-fuer-klinische-toxikologie-den-deutschen-giftinformationszentren-und-der-fachgruppe-vergiftungs-und-produktokumentation-im-bfr>, abgerufen am: 27.02.2024

3.1.5.3.5 Fallberichte Kinder

Es liegt ein Fallbericht eines dreijährigen Kindes mit Autismus und Schlafstörung vor, dessen **Körpertemperatur eine Stunde nach der einmaligen Einnahme von 3 mg Melatonin auf 34 °C sank**. Die Körpertemperatur blieb zwei Tage nach Einnahme weiterhin zu niedrig (35,8 °C bis 35,9 °C); danach normalisierte sich die Körpertemperatur des Kindes wieder. Die Eltern berichteten, dass die Schlafprobleme in den zwei Tagen nach Einnahme abgenommen hätten (Erden, 2019).

Bishop-Freeman et al. berichteten von sieben ungeklärten pädiatrischen Todesfällen (Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 2 Monaten bis zu 3 Jahren) im Zusammenhang mit einer Melatonin-Supplementierung durch die Eltern, die seit dem Jahr 2015 vom *North Carolina Medical Examiner System* untersucht worden waren (Bishop-Freeman et al., 2022). Bei einem Teil der Kinder gab es Hinweise dafür, dass Melatonin als Tablette, über die Muttermilch oder über Formula-Nahrung zugeführt worden war; bei anderen Kindern blieb die Quelle des aufgenommenen Melatonins unbekannt.

Die Untersuchung der Todesursache erfolgte bei den sieben Säuglingen und Kleinkindern, da Ursache, Art und Weise des Todes als unbestimmt (*undetermined*) eingestuft worden waren. Der Nachweis von Melatonin in *post mortem* Vollblut erbrachte in der toxikologischen Analyse eindeutig supraphysiologische Konzentrationen von 3 ng bis 1.400 ng Melatonin/ml, was dafür sprach, dass die betroffenen Kinder exogenes Melatonin aufgenommen hatten. Hierzu wurde angemerkt, dass die endogene Melatonin-Produktion bei Säuglingen mit Reifung der Zirbeldrüse im Alter von etwa 3 Monaten beginnt, wobei eine maximale Plasmakonzentration während der Dunkelheit von etwa 0,2 ng/ml erreicht wird.

Wenngleich aus den Fallbeschreibungen schwer zu beurteilen ist, inwiefern die wesentlich erhöhten Blutspiegel an Melatonin zu dem Tod der Kinder beigetragen haben könnten – ein Teil der Kinder schlief in einer unsicheren, beengten Schlafumgebung oder wies vor dem Tod Anzeichen einer Infektion auf –, sind die dargestellten Befunde auffällig und **geben Anlass zur aufmerksamen Weiterverfolgung, insbesondere im Hinblick auf die Analyse von Melatonin-Spiegeln in Fällen zunächst ungeklärter Todesursache bei Säuglingen und Kleinkindern**. Die Autoren selbst diskutierten, dass das Wissen zu Mechanismen, über die exogenes Melatonin systemisch wirken könnte, insbesondere in Bezug auf Kinder in der Frühphase ihrer Entwicklung, unzureichend sei und regten an, dass forensisch-toxikologische Laboratorien erwägen sollten, Untersuchungen zu Melatonin in Konzentrationen, die auf exogene Zufuhr hinweisen, in ihre Testprogramme für postmortale Säuglings- und Kleinkinderfälle aufzunehmen (Bishop-Freeman et al., 2022).

Das BfR stellt fest, dass erhebliche Unterschiede in der Metabolisierungskapazität von Melatonin zwischen Kindern in der Frühphase ihrer Entwicklung und älteren Kindern sowie Erwachsenen bestehen. Kinder ab drei Jahren haben eine Melatonin-Halbwertszeit, die etwa der eines Erwachsenen entspricht (40–50 Minuten). Frühgeborene zeigten eine wesentlich längere Melatonin-Halbwertszeit (von 17–21 Stunden) als ältere Kinder und Erwachsene (Kennaway, 2015; Merchant et al., 2013).

Untersuchungen zur Expression des Melatonin metabolisierenden CYP1A2-Enzyms in der menschlichen Leber zeigten eine erheblich geringere Proteinexpression und enzymassoziierte Aktivität bei Säuglingen im Alter von 3–12 Monaten im Vergleich zu Erwachsenen (etwa 20–25 % der Werte von Erwachsenen). Bei Kleinkindern betrugen die

Werte etwa 50 % der Werte von Erwachsenen (Kennaway, 2015; Sonnier und Cresteil, 1998).

Aufgrund einer zu erwartenden vergleichsweise sehr eingeschränkten Metabolisierung von Melatonin lässt sich ein höheres Risiko für Säuglinge und Kleinkinder für eine Kumulation von exogen zugeführtem Melatonin ableiten, was zu anhaltend unphysiologisch hohen Melatoninspiegeln führen kann – auch bei Dosierungen, die für ältere Kinder und Erwachsene als verhältnismäßig niedrig anzusehen sind.

Im Februar 2024 wurde in den Medien von einem Gerichtsprozess in den USA berichtet¹³, im Zuge dessen eine Kindergarten-Leitung verurteilt wurde, da diese 17 Kindern zwischen 1 und 4 Jahren melatoninhaltige NEM in Form von Gummidrops über einen mehrwöchigen Zeitraum vor dem in der Betreuungseinrichtung geplanten Mittagsschlaf ohne vorheriges Einverständnis der Eltern verabreicht hatte. Eltern betroffener Kinder berichteten retrospektiv bei ihren Kindern von nächtlichen Schlafproblemen, Unruhe, Gereiztheit, Kopfschmerzen und in einem Fall Hautausschlag. Von ähnlichen Fällen wurde bereits im Jahr 2023 aus Kanada und im Jahr 2018 in den USA berichtet¹⁴. Auch diese Fälle geben Anlass zur Vorsicht.

3.1.5.4 Mögliche Interaktionen von Melatonin mit Arzneistoffen

Im Rahmen der Bewertung von Melatonin als Arzneistoff wurden pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen mit verschiedenen anderen Arzneistoffen in Berichten der EMA (*Assessment Reports*) zur Arzneimittelzulassung beschrieben (EMA, 2007, 2021a). Es wird angegeben, dass Melatonin durch Cytochrom P450-Enzyme, vorrangig CYP1A-Enzyme, metabolisiert wird und daher **pharmakokinetische Wechselwirkungen** mit Arzneistoffen möglich sind, die ihrerseits Wirkungen auf P450-Enzyme ausüben und/oder von Ihnen metabolisiert werden.

Laut EMA ist daher bei Patientinnen und Patienten Vorsicht geboten, die das Antidepressivum Fluvoxamin, die photosensibilisierenden Stoffe 5- oder 8-Methoxypsoralen, das H2-Antihistaminikum Cimetidin, Chinolon-Antibiotika oder Östrogene (als Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie) erhalten, da diese Arzneistoffe über Hemmung des Melatonin-Metabolismus bzw. von CYP-Enzymen (wie CYP1A1, CYP1A2; CYP2D und CYP2C19) (in unerwünschter Weise) Melatonin-Plasmaspiegel erhöhen können (EMA, 2021a).

Beispielsweise führte eine parallele Einnahme von Melatonin (5 mg) und Fluvoxamin (50 mg/Tag) bei männlichen Probanden zu 12-fach erhöhten maximalen Melatonin-Serumspiegeln und einer 17-fach größeren Fläche unter der Kurve (AUC) (Härtter et al., 2000).

Für Cimetidin liegt die ergänzende Information vor, dass der Melatonin-Spiegel erhöht wurde, jedoch keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet wurden (EMA, 2007).

¹³ URL: <https://www.nytimes.com/2023/02/16/us/day-care-melatonin-indiana-children.html> ; <https://www.nbcnews.com/news/us-news/ex-indiana-day-care-director-sentenced-6-months-jail-giving-kids-melatonin-137505> , abgerufen am 21.02.2024

¹⁴ URL: <https://abcnews.go.com/US/day-care-workers-accused-giving-toddlers-melatonin-gummies/story?id=53536048> , <https://montreal.ctvnews.ca/a-quebec-daycare-worker-allegedly-gave-children-melatonin-1.6411309> , abgerufen am 21.02.2024

Informationen, inwieweit aus den genannten potenziellen pharmakokinetischen Wechselwirkungen bzw. Melatonin-Spiegelerhöhungen im Individualfall unerwünschte Wirkungen oder Wirkverstärkungen des Hormons resultieren, liegen dem BfR gegenwärtig nicht vor. Die verfügbaren Informationen geben jedoch Anlass zur Vorsicht bei Kombination von Melatonin mit den o. g. Arzneistoffen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen (im Sinne eines verstärkten sedierenden Effekts) wurden laut EMA bei paralleler Einnahme von Melatonin (als Arzneimittel) mit den Arzneistoffen Thioridazin (Neuroleptikum), Imipramin (Antidepressivum) oder Benzodiazepinen und Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika beobachtet (EMA, 2007, 2021a).

So wird in der *Summary of Product Characterisation* (SPC) angegeben, dass sich die sedierende Wirkung von Benzodiazepinen und Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika wie Zaleplon, Zolpidem oder Zopiclon bei paralleler Einnahme mit Melatonin (als Arzneimittel) verstärken könnte (EMA, 2021a). Die kombinierte Gabe von 2 mg arzneilichem Melatonin mit Zolpidem (10 mg) hatte im Vergleich zur alleinigen Zolpidem-Gabe eine verstärkte Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung und Koordination zur Folge (EMA, 2021a; Otmani et al., 2008). In einer Studie zur Jetlag-Symptomatik wurde berichtet, dass Probanden, die parallel 5 mg Melatonin und 10 mg Zolpidem erhielten, häufiger über Übelkeit, Verwirrtheit und morgendliche Müdigkeit klagten im Vergleich zu Melatonin allein oder Placebo (Suhner et al., 2001).

Laut SPC führte eine parallele Anwendung von Melatonin (als Arzneimittel) mit dem trizyklischen Antidepressivum Imipramin zu übermäßiger Ruhigstellung und vermehrten Schwierigkeiten in der Bewältigung von Aufgaben im Vergleich zu einer alleinigen Imipramin-Gabe, während die Ko-Administration mit dem Neuroleptikum Thioridazin zu vermehrter Benommenheit im Vergleich zur alleinigen Thioridazin-Anwendung führte (EMA, 2021a).

Diese Daten geben Anlass zur Vorsicht gegenüber der kombinierten Gabe von Melatonin mit den genannten anderen Arzneistoffen.

Bei Patientinnen und Patienten mit Bluthochdruck, die mit dem Calciumkanal-Blocker Nifedipin (30 mg oder 60 mg pro Tag am Morgen) behandelt wurden, führte eine parallele Einnahme von 5 mg Melatonin am Abend über vier Wochen zu einem signifikanten Anstieg des über 24 Stunden gemessenen mittleren systolischen (6,5 mm Hg) und diastolischen Blutdrucks (4,9 mm Hg) und der Herzfrequenz (Lusardi et al., 2000). Morgendliche Benommenheit und Schwäche/Kraftlosigkeit wurden signifikant häufiger unter paralleler Einnahme von Melatonin berichtet, ein Patient brach die Studie aufgrund ausgeprägter Kraftlosigkeit vorzeitig ab.

Auch bei Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzerkrankung (mit und ohne Bluthochdruck) und ohne deutlichen nächtlichen Blutdruckabfall („*Non-dippers*“), die unter anderem mit blutdrucksenkenden Medikamenten (wie β -Blockern, Calciumkanal-Blockern) und Gerinnungshemmern behandelt wurden, führte die kombinierte Gabe mit 5 mg Melatonin am Abend über 12 Wochen zu einem signifikanten Anstieg der über 24 Stunden gemessenen mittleren Herzfrequenz, des mittleren systolischen (4,9 mm Hg) und diastolischen Blutdrucks (2,8 mm Hg) am Tag sowie der Tag/Nacht-Ratio des systolischen Blutdrucks (Rechciński et al., 2010). Jedoch wurde eine Senkung des nächtlichen systolischen Blutdrucks beobachtet, der bei drei Patienten besonders ausgeprägt war (> 20 %).

In einer weiteren Studie bei Bluthochdruck-Patientinnen und Patienten, die auch unter einer Behandlung mit (nicht näher spezifizierten) Antihypertensiva einen nächtlichen Bluthochdruck aufwiesen, wurde nach Einnahme von 2 mg Melatonin (in einer *controlled-release* Formulierung) über vier Wochen ein signifikanter Abfall des systolischen (6 mm Hg) und diastolischen (3 mm Hg) nächtlichen Blutdrucks beobachtet, ohne Einfluss auf den Blutdruck am Tag (Grossman et al., 2006).

Bei unbehandelten männlichen Hypertonikern führten abendliche Melatonin-Gaben (2,5 mg *controlled-release* Formulierung über drei Wochen) ebenfalls zu einer Senkung des nächtlichen Blutdrucks (Scheer et al., 2004).

Auch bei Frauen mit normalem Blutdruck und Frauen mit einer Hypertonie, die durch Behandlung mit Diuretika und/oder *Angiotensin-converting enzyme* (ACE) Inhibitoren kontrolliert wurde, wurde nach dreiwöchiger Gabe von 3 mg Melatonin pro Tag eine Senkung des nächtlichen Blutdrucks beobachtet (Cagnacci et al., 2005).

Inwieweit die teilweise unterschiedlichen Melatonin-Wirkungen von den mitverabreichten blutdrucksenkenden Arzneistoffen, der Darreichungsform des Melatonins (*immediate vs. controlled-release*) oder der Dosierung abhängig sind, ist gegenwärtig nicht beurteilbar. Eine nächtliche Senkung von erhöhtem Blutdruck ist gesundheitlich nicht zwangsläufig negativ zu bewerten, ist aber unter Umständen bei der Behandlung des Bluthochdrucks zu berücksichtigen.

Melatonin allein zeigte akut nach einmaliger Zufuhr von 3 mg eine hemmende Wirkung auf die Blutgerinnung bei jungen Männern, die ansonsten keine Arzneimittel einnahmen (Wirtz et al., 2008). Die Autoren einer Metaanalyse rieten auf Basis von unveröffentlichten Fallberichten des WHO *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) zur Vorsicht hinsichtlich möglicher Interaktionen von Melatonin mit Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und anderen oralen Antikoagulantien (Herxheimer und Petrie, 2002).

Insgesamt geben die Daten Anlass zur Vorsicht bei der Anwendung von Melatonin in der Kombination mit Antihypertensiva und Gerinnungshemmern.

3.1.6 Bewertungen von Melatonin durch wissenschaftliche Gremien oder Behörden

3.1.6.1 Bewertung von Melatonin in NEM durch andere Behörden

Die US-amerikanische Gesundheitsbehörde **Food and Drug Administration (FDA)** stuft Melatonin als „*dietary supplement*“ ein (NIH, 2021). Melatonin ist in den USA in verschiedenen Dosierungen in freiverkäuflichen NEM auf dem Markt erhältlich.

In einer Monographie zu Melatonin aus einem Bericht zu „*Dietary Supplements: A Framework for Evaluating Safety*“ von 2005, die vom **Institute of Medicine** and **National Research Council of the National Academies** im Auftrag der FDA verfasst wurde, kam das Komitee zu dem Schluss, dass, basierend auf der zum damaligen Zeitpunkt verfügbaren Literatur, durch eine tägliche orale Aufnahmemenge von bis zu 10 mg Melatonin über einen kurzen Zeitraum keine gesundheitlichen Bedenken für gesunde Erwachsene, die keine Medikamente oder andere NEM zu sich nehmen, zu befürchten seien (Institute of und National Research Council Committee on the Framework for Evaluating the Safety of Dietary, 2005). Laut Autoren ist aufgrund fehlender bzw. unzureichender Daten bei einer längerfristigen Einnahme über mehrere Wochen bzw. bei der Einnahme höherer Dosierungen Vorsicht geboten. Empfehlungen zur besonderen Vorsicht betreffen Personen

mit einer **akuten Depression, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krampfanfällen, Erkrankungen des Immunsystems, chronischen Leber- oder Nierenerkrankungen, einer Prädisposition für Kopfschmerzen, insbesondere Migräne, und solche Personen, die gleichzeitig krampflösende, sedierende, hypnotisch oder psychotrop wirksame Substanzen einnehmen, stillende Frauen und Personen, die Tätigkeiten ausführen, die eine erhöhte Aufmerksamkeit erfordern.**

Aufgrund eines möglichen Einflusses von exogenem Melatonin auf bestimmte endogene Hormonspiegel wurden vom Komitee **Bedenken bezüglich der Einnahme von Melatonin von Frauen mit Kinderwunsch, Schwangeren und Kindern** geäußert. Insgesamt wiesen die Autoren darauf hin, dass die Datenlage zur Bewertung von Melatonin auf klinischen Studien mit sehr unterschiedlichen und in der Regel kurzen Anwendungszeiträumen, niedriger Teilnehmeranzahl und oftmals fehlender systematischer Erfassung bzw. Berichterstattung der Sicherheit und Verträglichkeit basierte.

Das **US-amerikanische Gesundheitsministerium** hat auf seiner Homepage bezüglich der Einnahme von Melatonin darauf hingewiesen, dass sich die *American Academy of Sleep Medicine* **gegen eine Verwendung von Melatonin bei Personen mit Demenz** ausgesprochen hat (NIH, 2021). Es wird beschrieben, dass Melatonin tagsüber – insbesondere bei älteren Personen – zu Benommenheit führen kann, da das Hormon bei ihnen länger aktiv bleiben kann als bei jungen Personen. Zudem sollten Personen, die Medikamente, insbesondere Blutverdünner, einnehmen und **Personen mit Epilepsie mit einem Arzt Rücksprache halten, bevor melatoninhaltige NEM eingenommen werden.** Weiter wird angegeben, dass eine kurzzeitige Einnahme von Melatonin bei Kindern sicher scheint, es jedoch insgesamt wenige Studien mit Kindern gibt und **Studien zur Langzeiteinnahme fehlen und Melatonin möglicherweise die hormonelle Entwicklung, einschließlich Pubertät, den menstruellen Zyklus sowie die Produktion weiblicher Geschlechtshormone beeinflussen könnte** (NIH, 2021).

In **Kanada** ist Melatonin seit 2005 als Inhaltsstoff in freiverkäuflichen „*Natural Health Products*“ zugelassen. Von der kanadischen Gesundheitsbehörde „*Health Canada*“ liegt eine Monographie vor für die Verwendung von Melatonin als Inhaltsstoff in *Natural Health Products*: a) zur Erhöhung der Schlafdauer (Schlafqualität) bei Personen mit Schlafbeschränkungen oder veränderten Schlafzeiten (z. B. Schichtarbeit); b) um den Schlaf-Wach-Rhythmus wiederherzustellen; c) zur Verminderung der Einschlafzeit bei Patienten mit bestimmter Schlafstörung und d) um Jetlag vorzubeugen oder zu reduzieren (Health Canada, 2018). Für die Verwendung bezüglich Jetlag wird eine **Dosierung von 0,5–10 mg**, für alle weiteren Verwendungszwecke **0,1–10 mg pro Tag** für Erwachsene empfohlen.

Melatoninhaltige Produkte sollten nicht mehr als vier Wochen ohne ärztliche Rücksprache eingenommen werden. Als **Kontraindikation werden Schwangerschaft und Stillzeit** genannt. Außerdem sollen für fünf Stunden nach der Einnahme keine Maschinen gefahren oder bedient werden. Folgende Warnhinweise werden aufgeführt: 1) die Einnahme von Melatonin mit Alkohol oder anderen Produkten, die sedierende Eigenschaften aufweisen, wird nicht empfohlen; 2) Personen, die an kardiovaskulären Erkrankungen, Lebererkrankungen, chronischer Nierenschädigung, Asthma, Depression, Migräne, Epilepsie, T2DM, niedrigem Blutzucker, Hormonstörungen oder Störungen des Immunsystems leiden, wird empfohlen, vor Anwendung des Produkts einen Arzt zu konsultieren; 3) dies gilt ebenfalls bei Einnahme verschiedener Medikamente, wie Antikoagulanzen, Antikonvulsiva, Steroide, Blutdruckmedikamente, Arzneimittel zur Immunsuppression und sedierende,

schlaffördernde oder psychotrope Arzneistoffe; 4) Personen, die für mehr als vier Wochen an Schlaflosigkeit leiden (chronische Insomnie) sollen Rücksprache mit einem Arzt halten. Melatoninhaltige Produkte sind nicht für Kinder unter 12 Jahren zugelassen (Health Canada, 2015). Aufgrund mehrerer internationaler, teils widersprüchlicher Berichte über schwerwiegende unerwünschte neurologische Ereignisse – wie Angstzustände, Panikreaktionen, visuelle Halluzinationen und epileptische Anfälle – bei Kindern und Jugendlichen nach Einnahme von melatoninhaltigen Produkten, empfahl die kanadische Gesundheitsbehörde, vor der Gabe melatoninhaltiger Produkte bei Kindern Rücksprache mit einem Arzt zu halten.

Aus **Belgien** liegt eine Stellungnahme der *Agence fédérale des médicaments et des produits de santé* (AFMPS) vor, wonach Produkte ab 0,3 mg Melatonin pro Dosis und pro Tag aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung als Funktionsarzneimittel angesehen werden können. Die Kommission sprach sich gegen die Verwendung melatoninhaltiger Produkte bei Kindern unter 12 Jahren aus, Produkte müssen einen entsprechenden Warnhinweis auf der Verpackung enthalten (AFMPS, 2020).

Auch in den **Niederlanden** wurden Produkte mit einer Tagesdosis von mindestens 0,3 mg Melatonin als Arzneimittel bewertet: Laut der Niederländischen Behörde für Gesundheitswesen und Jugend (*Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd*, IGJ) können ab dieser Menge physiologische Funktionen des menschlichen Körpers pharmakologisch beeinflusst werden (IGJ).

Vom wissenschaftlichen Komitee der **spanischen Behörde für Verbraucherschutz, Lebensmittelsicherheit und Ernährung** (*Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition*, AECOSAN) liegt eine Bewertung von Melatonin als Inhaltsstoff von NEM vor (AECOSAN, 2014). Die spanische Behörde hatte auf der Grundlage der zwei von der EU-Kommission zugelassenen gesundheitsbezogenen Werbeaussagen (siehe Punkt 3.1.4) für Melatonin eine Höchstmenge von 1 mg Melatonin pro Tag vorgeschlagen. Das Gremium erachtete es als wichtig, klar zwischen Arzneimitteln und NEM zu unterscheiden und war der Ansicht, dass eine Melatonin-Zufuhr von mehr als 1 mg/Tag als Arzneimittel eingestuft werden sollte. Hierbei wurde auch eine Ableitung von Lachenmeier et al. berücksichtigt, bei der eine Benchmark-Dosis (BMD) für Melatonin für eine **pharmakologische** Wirkung von 0,4 mg/Tag modelliert wurde, um eine mögliche „Schwellendosis“ der pharmakologischen Wirkung im regulatorischen Sinne vorzuschlagen, auf deren Grundlage ggf. eine regulatorische Abgrenzung zwischen melatoninhaltigen Arzneimitteln und melatoninhaltigen NEM erfolgen könnte. Aus Sicht der Risikobewertung ist jedoch anzumerken, dass diese BMD-Modellierung allein auf Wirksamkeit von Melatonin im Sinne von „*sleep efficiency*“ ausgerichtet war und dass die Betrachtung von sicherheitsrelevanten Aspekten wie „*adverse events*“ unter Melatonin nicht Gegenstand der dargestellten Modellierung war (Lachenmeier et al., 2012).

Insgesamt zog AECOSAN die Schlussfolgerung, dass keine Beweise vorlägen, um die Einnahme von Melatonin mit dem Auftreten unerwünschter Wirkungen in Verbindung zu bringen und dass Melatonin als ein sicheres NEM für die Linderung von Jetlag und zur Reduktion der Einschlafzeit angesehen werden könne, vorausgesetzt, die Zufuhr erfolge innerhalb angemessener Einnahmemengen („*reasonable intake limits*“). Das wissenschaftliche Komitee hielt die von der spanischen Behörde AECOSAN für NEM

vorgeschlagene Höchstmenge von 1 mg Melatonin pro Tag aus Sicht der Produktsicherheit für akzeptabel (AECOSAN, 2014).

Im Jahre 2020 hat die **Norwegian Food Safety Authority** (NFSA) den Zusatz von 1 mg Melatonin pro Tag in NEM für Erwachsene (über 18 Jahre) zugelassen. Vor diesem Hintergrund hat das NFSA das **Norwegian Scientific Committee for Food and Environment (VKM)** gebeten, eine gesundheitliche Risikobewertung zu Melatonin in NEM durchzuführen. Dabei wurde das VKM beauftragt, zunächst zu prüfen, ob die tägliche zusätzliche Aufnahme bestimmter Melatonin-Mengen über Lebensmittel bzw. NEM für jeweils definierte Altersgruppen (0,2 mg/Tag für 3–6-Jährige; 0,3 mg/Tag für 7–10-Jährige, 0,5 mg/Tag für 11–18-Jährige sowie 1 mg/Tag für Erwachsene) ein gesundheitliches Risiko darstellen könnte. Zudem wurde das VKM gebeten, möglichst maximal tolerierbare tägliche Aufnahmemengen an Melatonin für verschiedene Altersgruppen zu definieren. Insbesondere sollte die höchste Melatonin-Dosis für Kinder und Jugendliche ≤ 1 mg/Tag identifiziert werden, die noch als sicher erachtet werden könnte. Dabei sollte auch eruiert werden, über welchen Zeitraum eine Einnahme erfolgen könnte (VKM, 2021).

Die verfügbaren Bewertungsberichte anderer Behörden bzw. Gremien der *Therapeutic Goods Administration* (TGA, 2009), des *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS) zu Melatonin in kosmetischen Produkten (SCCS, 2010), der EMA (EMA, 2018) sowie des *Medicines Evaluation Board* der Niederlande wurden vom VKM als relevante Informationsquellen identifiziert und für die Risikobewertung herangezogen. Zudem wurde von VKM über eine Literaturrecherche eine Suche nach möglichen, aktuelleren randomisierten Kontrollstudien an Kindern und Jugendlichen, die noch nicht in den vorliegenden Berichten erfasst worden wären, durchgeführt.

In seiner Bewertung, die im Jahr 2021 veröffentlicht wurde, wies das VKM auf das Auftreten von adversen Effekten in Tierversuchen, wie z. B. auf eine Veränderung am Schilddrüsenhormonsystem in Ratten und Hunden, hin. Dabei sah es jedoch erhebliche Unsicherheiten in Bezug auf die Melatonin-Dosis, die auf Basis der Tierversuche als Ausgangspunkt (*Point of Departure, PoD*) für die Ableitung einer maximal tolerierbaren Aufnahmemenge an Melatonin dienen könnte. Zudem sei unklar, welche Bewertungsfaktoren ausreichend seien, um Unsicherheiten in der Extrapolation von Daten aus Tierversuchen auf den Menschen adäquat abzubilden bzw. zu quantifizieren. Aufgrund dieser Überlegungen schlussfolgerte das VKM, **dass eine abschließende Bewertung, ob eine kontinuierliche tägliche Aufnahme von 1 mg Melatonin pro Tag über drei Monate für Erwachsene gesundheitlich unbedenklich sei, nicht möglich sei.**

Zudem stellte das VKM fest, dass die verfügbare Datenlage die Spezifizierung eines Ausgangspunkts für die Ableitung einer maximal tolerierbaren Dosis für Kinder und Jugendliche nicht erlaubte, so dass auch in diesen Fällen eine abschließende Risikobewertung bzw. Risikocharakterisierung nicht möglich sei: „Overall, as a PoD was not identified for children and adolescents and VKM cannot conclude on the safety of 1 mg/day of melatonin for three months, it is not possible to characterise the risk“ (VKM, 2021).

3.1.6.2 Berichte zu unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Einnahme von Melatonin als Lebensmittel auf Basis internationaler Vigilanz-Datenbanken

In **Frankreich** sind seit 2011 melatoninhaltige NEM mit einer Dosis unter 2 mg Melatonin erhältlich (Skrzelowski et al., 2021). Die französische Behörde für Lebensmittelsicherheit, Umweltschutz und Arbeitsschutz (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,

de l'environnement et du travail, ANSES) hat 2018 eine Risikobewertung zur Aufnahme melatoninhaltiger NEM veröffentlicht, nachdem 90 Meldungen zu unerwünschten Ereignissen, die möglicherweise mit der Einnahme solcher Produkte in Verbindung standen, über das nationale Nutrivigilanz-Programm gemeldet wurden (ANSES, 2018).

19 Fälle mit detaillierteren Informationen wurden retrospektiv analysiert und gemeinsam mit als wahrscheinlich erachteten Einnahmemengen für eine Risikobewertung herangezogen. Zu den häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignissen gehörten unspezifische Symptome (Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Benommenheit), sowie neurologische (Zittern, Migräne), psychische (Alpträume, Gereiztheit) und gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen). In vier Fällen wurde auch von kardiovaskulären Symptomen (Palpitation, Tachykardie, Bradykardie) berichtet.

Die eingenommenen Dosen lagen zwischen **0,5 mg und 57 mg Melatonin**. In den meisten Fällen waren in den eingenommenen NEM neben Melatonin noch weitere Inhaltsstoffe enthalten und/oder es wurden parallel weitere NEM oder Arzneimittel eingenommen.

Zusätzlich zur Bewertung der gemeldeten Fälle führte die Behörde (ANSES) eine Literaturrecherche zu unerwünschten Ereignissen nach exogen zugeführtem Melatonin durch. Basierend darauf definierte die Behörde in ihrem Bericht diverse Risikogruppen sowie Risikosituationen bezüglich der Einnahme melatoninhaltiger NEM. In der Stellungnahme wurde hervorgehoben, dass eine Bewertung von Melatonin hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Wirkungen bzw. die Ableitung eines Schwellenwertes für das Auftreten unerwünschter Wirkungen auf Basis publizierter Studien insgesamt schwierig sei, da die meisten Daten aus Wirksamkeitsstudien stammen, in denen Sicherheitsparameter nicht signifikant mit Placebo verglichen wurden oder das Studiendesign keine Placebogruppe vorsah.

Nicht empfohlen wurde eine Einnahme für Schwangere, Stillende, Kinder und Jugendliche, für Personen, die an chronisch-entzündlichen Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen leiden, sowie für Personen, die Tätigkeiten ausführen, bei denen eine kontinuierliche Aufmerksamkeit erforderlich ist und Schläfrigkeit ein Sicherheitsrisiko darstellen könnte. Eine Einnahme sollte bei Personen mit Epilepsie oder Asthma, bei Persönlichkeits-, Gemüts- oder Verhaltensstörungen sowie bei jeglicher Medikamenteneinnahme nur nach ärztlicher Rücksprache erfolgen. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zur Einnahme von Melatonin empfahl die Behörde, melatoninhaltige NEM nur gelegentlich einzunehmen und eine Dosis von 2 mg/Tag nicht zu überschreiten (ANSES, 2018).

Auch in anderen internationalen Vigilanz-Datenbanken wurden Fälle unerwünschter Ereignisse nach Einnahme melatoninhaltiger Produkte gemeldet.

In der Datenbank der **FDA (CFSAN Adverse Event Reporting System, CAERS)**, in der Meldungen zu unerwünschten Ereignissen speziell in Zusammenhang mit Nahrungsmitteln, NEM und Kosmetika gesammelt werden, wurden zwischen Januar 2004 und Juni 2022 insgesamt 226 Fälle (Januar 2021 – Juni 2022: 49 Fälle) gemeldet (CAERS, 2022).

Auch im **FDA Adverse Events Reporting System** wurden unter dem Suchbegriff Melatonin im Zeitraum von 1995 bis September 2022 insgesamt 2.895 Fälle (davon 2.586 *serious cases [including 466 deaths]*) gelistet, wobei melatoninhaltige Produkte hier auch Arzneimittel umfassten (FAERS, 2022). Darunter waren häufig allgemeine und psychische Beschwerden und Symptome des Nervensystems (wie Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schlafstörungen,

Bewusstlosigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Krampfanfälle), Symptome des Gastrointestinaltrakts (wie Reflux, Erbrechen, Übelkeit), der Atemwege (wie Dyspnoe) oder des Herz-Kreislauf-Systems (wie Tachykardie); außerdem wurden viele Fälle in Zusammenhang mit Selbstverletzungs- und Suizidversuchen gemeldet.

In der Vigilanz-Datenbank „VigiBase“ der **World Health Organization (WHO)** wurden für die Zeit 1996 bis 2022 unter dem Suchkriterium Melatonin als aktive Substanz 3.764 Fälle unerwünschter Ereignisse gelistet, davon allein 855 Fälle in den Jahren 2021 und 2022. Dabei wurden als häufige unerwünschte Wirkungen bzw. Konditionen Schläfrigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, *Fatigue*, Insomnie, Alpträume, Aggressionen, bewusstes selbstverletzendes Verhalten oder Überdosierung, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, aber auch schwerere kardiovaskuläre bzw. respiratorische Symptome wie Palpitation, Tachykardie oder Dyspnoe aufgeführt (WHO, 2022).

In der **kanadischen Vigilanz-Datenbank** wurden seit 2005 244 unerwünschte Ereignisse nach der Einnahme melatoninhaltiger Produkte gemeldet, 192 davon als schwerwiegend (Stand September 2022) (CVAR, 2022).

Zudem wurden dem **BfR** in den letzten Jahren eine Reihe von Verdachtsfällen zu unerwünschten Wirkungen in Deutschland übermittelt, die im Zusammenhang mit der Verwendung bestimmter melatoninhaltiger NEM durch Erwachsene standen. Die über die betroffenen Einzelprodukte aufgenommene Melatonin-Menge lag, soweit bekannt, vermutlich zwischen 0,25 und 2 mg Melatonin pro Tag. Berichtet wurde in mehreren Fällen von (starker oder anhaltender) Übelkeit, Schwindel (auch tagsüber) oder (schweren) Kopfschmerzen. Bei einer Frau ohne dokumentierte Vorerkrankungen traten zudem Konzentrationsmangel, Vergesslichkeit und intensive schlechte Träume auf. Bei drei älteren Personen über 70 Jahren zeigte sich jeweils nach einmaliger Einnahme eines melatoninhaltigen Präparats in zwei Fällen u. a. Atemnot, in einem anderen Fall eine nächtliche Hypoglykämie (bei dokumentiertem, mit Metformin behandeltem Diabetes mellitus). Eine Frau entwickelte nach der Einnahme eines melatoninhaltigen NEM über 9 Monate ein *Restless-Leg-Syndrom*.

Insgesamt ist bei diesen berichteten Fällen und solchen aus Vigilanz-Datenbanken zu berücksichtigen, dass häufig Kombinationspräparate bzw. melatoninhaltige Produkte gemeinsam mit weiteren Arzneimitteln oder NEM eingenommen wurden und dass bei vielen Personen diverse Grunderkrankungen vorlagen, was insgesamt die Beurteilung einer Kausalität zwischen den berichteten Symptomen und allein der Melatonin-Aufnahme erschwert. Auch werden die gemeldeten Fälle von den Behörden nicht immer auf eine mögliche Kausalität mit den eingenommenen Produkten hin bewertet.

3.1.6.3 Bewertung einer Melatonin-Einnahme bei Kindern und Jugendlichen durch medizinische Fachgesellschaften

Vor dem Hintergrund stark steigender Melatonin-Einnahmen sowie der Meldungen bei Giftnotrufzentralen nach Melatonin-Einnahmen von Kindern in den USA in den letzten Jahren (siehe 3.1.3.1 und 3.1.5.3.4) hat das *Public Safety Committee* und *Public Awareness Advisory Committee* der *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* im Februar 2023 eine gesundheitliche Stellungnahme in Bezug auf Melatonin-Anwendung bei Kindern und

Jugendlichen (*Health advisory: melatonin use in children and adolescents*) veröffentlicht¹⁵ (Rishi et al., 2023). Darin weist die Fachgesellschaft darauf hin, dass Melatonin in den USA als NEM eingestuft werde und somit nicht einer Beurteilung durch die FDA unterliege, wie es für rezeptfreie oder verschreibungspflichtige Medikamente der Fall sei, und dass der Melatoningehalt in NEM, insbesondere in Kautabletten, stark schwanken könne. Die Fachgesellschaft empfiehlt daher, Melatonin wie ein Arzneimittel zu handhaben und außerhalb der Reichweite von Kindern aufzubewahren. Eltern wird von der AASM geraten, bevor sie ihren Kindern Melatonin oder andere NEM verabreichen, mit einem Kinderarzt zu diskutieren, inwiefern andere Maßnahmen als die Verabreichung von Melatonin zur Bewältigung von Schlafproblemen, z. B. eine Änderung des Tagesablaufs, von Gewohnheiten oder des Verhaltens, besser geeignet seien. Falls Melatonin verabreicht werde, könne der Arzt auf Basis der Schlafprobleme Empfehlungen hinsichtlich der Dosierung und des Einnahmezeitpunkts aussprechen. Wenn Melatonin eingenommen wird, wird zudem von der AASM empfohlen, auf Produkte mit einem in den USA existierenden *US Pharmacopeia* Hinweis („*USP verified*“) zu achten, der anzeigt, dass das Produkt in einer Einrichtung hergestellt wurde, die die Standards der Guten Herstellungspraxis (GMP) einhält.

In Deutschland hat die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) im Rahmen einer Presseinformation u. a. darauf hingewiesen, dass vor Verwendung von Melatonin immer erst eine ärztliche Abklärung erfolgen sollte, auch um mögliche Erkrankungen als Ursache für die Schlafprobleme auszuschließen, und dass eine Verwendung von Melatonin bei Kindern nur nach ärztlicher Verordnung erfolgen sollte. Der Einsatz sollte erst nach Scheitern anderer Schlafhygienemaßnahmen erfolgen¹⁶. Eine Anmeldung für eine „S2e-Leitlinie Indikationen für Melatonin als schlafförderndes Mittel bei Schlafstörungen im Kindes- und Jugendalter“ liegt auf der Seite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) vor und soll 2025 fertiggestellt werden¹⁷. Als Zielorientierung der Leitlinie wird von den Autoren „*Verbesserung des Ordnungsverhaltens für Melatonin im Kindes- und Jugendalter. Vermeidung von potenziellen langfristigen Nebenwirkungen, wie z. B. Beeinflussung des Pubertätseintritts*“ aufgeführt.

3.1.7 Risikocharakterisierung zu Melatonin in NEM aus Sicht des BfR

Melatonin ist ein natürlich vorkommender Botenstoff, der beim Menschen vor allem in der Epiphyse (Zirbeldrüse) in einem mehrstufigen Prozess aus L-Tryptophan bzw. Serotonin – einem zirkadianen Rhythmus folgend – gebildet und freigesetzt wird.

Da es durch eine spezialisierte endokrine Drüse produziert und sekretiert wird, auch über den Blutkreislauf verteilt wird und eine Wirkung an von der endokrinen Drüse entfernten Geweben und Zellen entfalten kann, erfüllt es die Kriterien eines Hormons im klassischen Sinne. Melatonin-Rezeptoren finden sich an zahlreichen Geweben und Zellen des Körpers auch außerhalb des Gehirns, z. B. im Gastrointestinaltrakt, an Blutgefäßen oder Zellen des Immunsystems.

¹⁵ AASM 2023, URL: <https://aasm.org/advocacy/position-statements/melatonin-use-in-children-and-adolescents-health-advisory/> (abgerufen am 21.02.2024)

¹⁶ UD GSM 2023, URL: https://dgsm-kongress.de/fileadmin/media/dgsm/2023/pdf/presse/DGSM_2023_PM_Paediatrie.pdf, abgerufen am 21.02.2024

¹⁷ AWMF online, URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/063-005>, abgerufen am 21.02.2024

Als endogener Botenstoff ist Melatonin an der physiologischen Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus sowie auch an anderen Funktionen beteiligt, die ebenfalls einer zirkadianen Rhythmik unterliegen, wie der Regulierung der Körpertemperatur, des Blutdrucks, der Glukose-Homöostase oder der Sekretion anderer endogener Hormone.

Melatonin wird als Wirkstoff in bestimmten verschreibungspflichtigen Arzneimitteln verwendet, die unter Benennung klarer Indikationen zugelassen wurden, z. B. für die kurzzeitige (zeitlich begrenzte) Behandlung primärer Insomnie bei Personen im Alter von ≥ 55 Jahren oder für die Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wo sich Maßnahmen der Schlafhygiene als unzureichend erwiesen haben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass vorausgesetzt werden kann, dass die Verschreibung von melatoninhaltigen Arzneimitteln in Verbindung mit einer ärztlichen Konsultation bzw. einer ärztlichen Überwachung erfolgt und dass in diesem Rahmen eine gesundheitliche Nutzen-Risiko-Abwägung durch die/den behandelnde(n) Ärztin/Arzt zugrunde gelegt wird, wonach auch mögliche gesundheitlich unerwünschte Effekte ggf. in Kauf genommen werden. Aus der Verwendung bestimmter Dosierungen von Melatonin über Arzneimittel kann daher nicht prinzipiell geschlussfolgert werden, dass keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen bei diesen Dosierungen, z. B. auch im Rahmen der Verwendung als NEM, bei Verbraucherinnen und Verbrauchern auftreten können.

Die Stellungnahme des BfR konzentriert sich folglich auf die gesundheitliche Risikobewertung (nicht Nutzenbewertung) von Melatonin in NEM.

Melatonin kann natürlicherweise in geringen Mengen (von Pikogramm pro Gramm bis Mikrogramm pro Gramm) in bestimmten Lebensmitteln – insbesondere pflanzlichen Lebensmitteln – vorkommen. Die in Studien ermittelten Werte der Melatonin-Gehalte in Lebensmitteln variieren jedoch stark, so dass schwer vorhersehbar ist, welche Menge an Melatonin durch den Verzehr herkömmlicher Lebensmittel, z. B. aus einer Fruchtsorte, aufgenommen werden würde. Verlässliche aktuelle Daten, auf deren Basis eine akute oder chronische Hintergrundaufnahme der Bevölkerung an Melatonin als natürlicher Bestandteil herkömmlicher Lebensmittel geschätzt werden könnte, liegen dem BfR derzeit nicht vor, auch nicht aus *Total-Diet*-Untersuchungen.

Insgesamt ist es schwierig, eine mögliche Aufnahme von Melatonin aus herkömmlichen Lebensmitteln zu einer Zufuhr an isoliertem Melatonin über NEM in Relation zu setzen. Insbesondere kann aus Sicht der wissenschaftlichen Risikobewertung aus der Unbedenklichkeit des (z. T. gelegentlichen) Verzehrs bestimmter Lebensmittel, die Melatonin natürlicherweise in schwankenden Mengen enthalten könnten, nicht auf die Unbedenklichkeit der Zufuhr über NEM geschlossen werden.

In Deutschland werden gegenwärtig diverse melatoninhaltige NEM vermarktet. Eine Abfrage des BfR in der *Mintel*-Datenbank in Bezug auf NEM-Produkte in Deutschland mit der Zutat Melatonin, die im Zeitraum zwischen Januar 2016 und November 2022 neu in den Handel gelangten, ergab insbesondere für die Jahre ab 2019 einen starken Anstieg der neu erfassten melatoninhaltigen Produkte.

Das BfR gibt zu bedenken, dass bei einem Teil der auf dem Markt erhältlichen NEM die empfohlene Tagesdosis an Melatonin der üblichen Dosierung bestimmter zugelassener melatoninhaltiger Arzneimittel entspricht oder diese sogar übersteigt. Auch ist festzustellen,

dass die Formulierung unter melatoninhaltigen NEM (Formulierungen mit schneller Freisetzung, mit verzögerter Freisetzung oder in Kombination (mit mehreren Phasen der Freisetzung)) nicht einheitlich ist. Aus Sicht des BfR fehlen Studien, welche die verschiedenen Formen der Wirkstoff-Freisetzung bezüglich gesundheitlicher Effekte direkt miteinander vergleichen.

Pharmakokinetik von Melatonin

Bereits hinsichtlich der Kinetik des endogen im menschlichen Körper produzierten Melatonins bestehen interindividuelle Unterschiede. Diese Variabilität betrifft den Zeitpunkt des Anstiegs der endogenen Melatoninsekretion im Tagesverlauf sowie die Höhe der erreichten Plasmaspiegel. Zu den Faktoren, welche die Sekretion oder die Schnelligkeit des Metabolismus von Melatonin bzw. den Zeitpunkt des Anstiegs der Blutspiegel beeinflussen, gehören das individuelle Alter/die Entwicklungsphase bzw. der individuelle Chronotyp.

Bereits bei oralen Zufuhren von exogenem Melatonin unter 0,5 mg als Einzeldosis (z. B. bei 0,05 mg als Einzeldosis) (Deacon und Arendt, 1995) wurden bei Probanden supraphysiologische Plasmaspiegel erreicht, welche die maximalen nächtlichen Plasmaspiegel des endogen sekretierten Melatonins überstiegen.

In Abhängigkeit von der Dosis kann es zu einer Vorverschiebung des abendlichen endogenen Melatonin-Anstiegs am Folgetag (*phase shift*) kommen. So wurde bereits nach Einnahme von 0,05 mg am Vortag ein um 0,36 Stunden verfrühter Anstieg an Melatonin am Folgetag bei jungen Erwachsenen beobachtet.

Zudem können – abhängig von der Dosis, der Zubereitung des Melatonin-Präparats sowie der Häufigkeit der Einnahme (gelegentlich oder wiederholt/regelmäßig über längere Zeit) – supraphysiologische Melatonin-Plasmakonzentrationen auch über einen längeren Zeitraum (über den Tag der letzten Einnahme hinaus) persistieren, welche die Konzentrationen des natürlichen Konzentrations-Zeit-Verlaufs an Melatonin über den Tag übersteigen.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die hohe interindividuelle Variabilität in der (Pharmako-)Kinetik von oral zugeführtem Melatonin, die u. a. die Höhe maximaler Plasmakonzentrationen und das Konzentrations-Zeit-Profil betrifft. Zu den Faktoren, die der Variabilität zugrunde liegen, gehören u. a. auch das individuelle Alter bzw. die individuelle Entwicklungsphase sowie der unterschiedliche genetische Hintergrund.

Für die Elimination von Melatonin spielt der Metabolismus, der hauptsächlich in der Leber stattfindet, eine entscheidende Rolle. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass Cytochrom P450(CYP)-Isoenzyme, insbesondere das CYP1A2, an dem Metabolismus von Melatonin zu 6-Hydroxymelatonin beteiligt sind. Folgemetaboliten des 6-Hydroxymelatonin, die im Urin ausgeschieden werden, sind das 6-Sulphatoxymelatonin sowie das Glucuronidkonjugat, wobei das 6-Sulphatoxymelatonin den Hauptmetaboliten des Melatonin-Abbaus in der Leber darstellt. Es ist anzumerken, dass eine große interindividuelle Variabilität (10- bis 200-fach) hinsichtlich der Expression und Aktivität des wesentlichen Melatonin metabolisierenden Enzyms (CYP1A2) beim Menschen gefunden wurde. Auch bestehen Hinweise auf eine Variabilität in der Induzierbarkeit des Enzyms (s. Abschnitt 3.1.2.2).

Die Kapazität zur Metabolisierung von Melatonin ist in der frühkindlichen Phase der Entwicklung kaum oder nur sehr gering ausgeprägt. Untersuchungen zur Expression des

CYP1A2-Enzyms in der menschlichen Leber zeigten erheblich geringere Proteinexpressionen und enzymassoziierte Aktivitäten bei Säuglingen im Alter von 3–12 Monaten im Vergleich zu Erwachsenen (etwa 20–25 % der Werte von Erwachsenen). Bei Kleinkindern betrugen die Werte etwa 50 % der Werte von Erwachsenen.

Auch nimmt die Kapazität, Melatonin abzubauen, bei älteren Erwachsenen ab. Eine verminderte Metabolisierungskapazität von Melatonin bei Säuglingen, Kleinkindern und älteren Erwachsenen deutet darauf hin, dass in diesen Altersgruppen die Halbwertszeit von Melatonin im Vergleich zu anderen Altersgruppen (älteren Kindern und jüngeren Erwachsenen) verlängert sein kann, was zu höheren Plasmaspiegeln bzw. länger unphysiologisch erhöhten Plasmaspiegeln beiträgt. Auch kann bei regelmäßiger Verwendung über einen längeren Zeitraum das Risiko einer Kumulation mit anhaltend hohen Melatonin-Spiegeln bestehen (s. Abschnitt 3.1.2.2).

Aus Sicht der Risikobewertung ist hervorzuheben, dass der prozentuale Anteil der generellen Bevölkerung, der einen Phänotyp der langsamen CYP1A2-abhängigen Metabolisierung (einen „*poor metaboliser*“-Phänotyp) aufweist, als 5–14 % angegeben worden ist (Zhou et al., 2010).

Auch genetische Varianten am *CYP1A2*-Gen können zu einem Phänotyp mit eingeschränkter CYP1A2-abhängiger Metabolisierung beitragen. Braam et al. beschrieben 2013, dass manche pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die ärztlich mit Melatonin als Arzneistoff behandelt wurden, um deren Schlafqualität zu verbessern, im Laufe der Zeit nicht mehr auf die Behandlung mit altersüblichen Melatonin-Dosierungen ansprachen (Braam et al., 2013). Zudem wurden in den betroffenen Individuen zur Mittagszeit überhöhte Melatonin-Konzentrationen gemessen. Eine schlafbezogene Wirkung von Melatonin stellte sich bei diesen Kindern erst wieder ein, wenn die Melatonin-Dosis reduziert wurde. Bei einem Teil der betroffenen Kinder wurden Polymorphismen am *CYP1A2*-Gen identifiziert. Es wurde vermutet, dass Polymorphismen, die mit einer verminderten CYP1A2-Aktivität assoziiert sind, zu einem eingeschränkten Abbau von exogen zugeführtem Melatonin und somit auch bei sonst üblicher Dosierung zu einer Kumulation von Melatonin und demzufolge zu anhaltend supraphysiologischen Melatonin-Spiegeln führen könnten. Zudem wurde diskutiert, dass eine resultierende Disruption des zirkadianen Rhythmus des Melatonin-Konzentrations-Zeit-Profiles das Nachlassen des Ansprechens auf die Therapie mit Melatonin erklären könnte.

Weitere Faktoren, die das Konzentrations-Zeit-Profil nach Zufuhr von exogenem Melatonin beeinflussen, sind die Art der Zubereitung des melatoninhaltigen Präparats (mit schneller oder verzögerter Freisetzung von Melatonin) sowie mögliche pharmakokinetische Interaktionen zwischen Melatonin und bestimmten Arzneistoffen, sofern diese zusammen mit Melatonin verwendet werden. Wechselwirkungen können beispielsweise mit Arzneistoffen auftreten, die die Expression von Melatonin-metabolisierenden Cytochrom-P-450-Enzymen beeinflussen oder selbst von diesen Enzymen metabolisiert werden.

Laut EMA ist daher bei Patientinnen und Patienten Vorsicht geboten, die das Antidepressivum Fluvoxamin, 5- oder 8-Methoxypsoralen, das H₂-Antihistaminikum Cimetidin, Chinolon-Antibiotika oder Östrogene (als Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie) erhalten, da diese Arzneistoffe über Hemmung des Melatonin-Metabolismus bzw. von CYP-Enzymen (wie CYP1A1, CYP1A2; CYP2D und CYP2C19) (ungewollt) Melatonin-Plasmaspiegel erhöhen können (EMA, 2021a).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der oralen Zufuhr einer bestimmten Dosis an Melatonin eine hohe interindividuelle Variabilität hinsichtlich der erreichten Plasmakonzentrationen bzw. der Konzentrations-Zeit-Profile besteht. Beobachtungen an mit Melatonin behandelten Patientinnen und Patienten weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit von exogen zugeführtem Melatonin in der Bevölkerung nicht einheitlich kurz ist, und dass somit, auch unter Anwendung von altersüblichen Dosierungen, es bei manchen Personen zeit- und dosisabhängig zu einer Kumulierung von Melatonin mit anhaltend supraphysiologischen Konzentrationen im Blut kommen kann, insbesondere nach regelmäßiger (täglicher) Anwendung über einen längeren Zeitraum.

Aus Sicht des BfR ist die Variabilität in der Kinetik von Melatonin innerhalb der Bevölkerung im Rahmen der Risikobewertung besonders zu berücksichtigen, um Subgruppen wie z. B. langsame Metabolisierer von Melatonin vor der Erreichung anhaltend hoher supraphysiologischer Melatonin-Spiegel zu schützen.

Aus Sicht der Risikobewertung bestehen offene Fragen hinsichtlich des Risikos, das sich aus einer möglichen Störung der zirkadianen Rhythmik bezüglich des Konzentrations-Zeit-Profils für Melatonin im Blut ergeben könnte. Auch das Risiko für unerwünschte Wirkungen bei (anhaltend) hohen supraphysiologischen Melatonin-Konzentrationen im Blut kann hier nicht abschließend (z. B. mit einer Etablierung einer belastbaren Dosis-Wirkungsbeziehung für exogen zugeführtes Melatonin) charakterisiert werden.

Dennoch geben die Kenntnisse zur Variabilität der Kinetik bzw. des Metabolismus von exogen zugeführtem Melatonin in der Bevölkerung Anlass zur Vorsicht – und sprechen gegen eine unkritische, unkontrollierte Verwendung von Melatonin in der Allgemeinbevölkerung, insbesondere über einen längeren Zeitraum. Unter anderem legen die Befunde zur Variabilität nahe, dass insbesondere bei häufiger Verwendung von Melatonin über einen längeren Zeitraum regelmäßige gesundheitliche Kontrollen, ggf. auch mit Überprüfung von Melatonin-Spiegeln im Blut oder Speichel, angezeigt sein könnten.

Toxikologische Untersuchungen an Tieren

Die vorliegenden Informationen aus Tierstudien, die im Abschnitt 3.1.5.1 zusammengefasst wurden, erbringen insgesamt Hinweise auf bestimmte Organe oder Systeme im Säugetierorganismus, die prinzipiell als potenzielle Zielstrukturen einer (ggf. unerwünschten) Melatonin-Wirkung beim Menschen in Betracht kommen könnten.

Nach wiederholter (subchronischer bzw. chronischer) oraler Gabe von Melatonin zeigten sich in unterschiedlichen Studien insbesondere die Leber (Ratte, Hund), die Schilddrüse/das Schilddrüsenhormonsystem (Ratte, Hund), die Nieren (Ratte) sowie Hoden und akzessorische Geschlechtsdrüsen (Hamster) als empfindliche Zielstrukturen (Tabelle 1).

Zudem wurde in einer chronischen Toxizitätsstudie an Ratten ein Anstieg an Schilddrüsenkarzinomen und Hypophysenadenomen bei einer Zufuhr von 150 mg/kg KG Melatonin pro Tag nach 104 Wochen in männlichen Tieren beobachtet; die Tumorzinzidenz wurde für Gruppen, die eine niedrigere Dosierung erhalten hatten, nicht erfasst (TGA, 2009; EMA, 2018). Bei einer Verabreichung hoher Dosen an Muttertiere während der Gestationsphase bzw. Gestationsphase und initialer Laktationsphase wurden Auffälligkeiten in der Entwicklung der Nachkommen beschrieben: Bei 150 mg/kg KG pro Tag war in Kaninchen die Inzidenz an Fehlbildungen bei den Nachkommen erhöht, während bei 200

mg/kg KG pro Tag sich in Ratten Entwicklungsverzögerungen in der frühen Laktationsphase bei den Nachkommen zeigten (TGA, 2009; EMA, 2018).

In einer Reihe von Tierstudien traten bereits relevante Effekte in der niedrigsten getesteten Dosis auf. So wurden in einer subchronischen Rattenstudie Veränderungen am Schilddrüsenhormonsystem bereits bei 0,05 mg/kg KG Melatonin pro Tag beobachtet (SCCS, 2010). Bei weiblichen Hunden wurden nach sechsmonatiger Melatonin-Verabreichung Lebergewichtserhöhungen schon bei einer Dosis von 0,4 mg/kg KG pro Tag beschrieben (TGA, 2009; EMA, 2018). Eine Reduktion des Gewichts akzessorischer Geschlechtsdrüsen bei männlichen Hamstern trat bei 0,15 mg/kg KG pro Tag auf (Jeon et al., 2020). Da es in diesen Studien keine getestete Dosis an Melatonin gab, bei der keine Effekte auftraten, entsprechen die niedrigsten getesteten Dosierungen jeweils einem LO(A)EL (*Lowest observed (adverse) effect level*). Die Identifizierung entsprechender NOAELs (*No observed adverse effect level*), bei denen keine Effekte auftraten, war hingegen in diesen Fällen nicht möglich.

Trotz der Identifizierung einer Reihe adverser Wirkungen von Melatonin in Tierversuchen ist die Vorhersage von Melatonin-Wirkungen am Menschen bzw. die Ableitung eines gesundheitsbasierten Richtwerts, unter dem eine gesundheitliche Beeinträchtigung für den Menschen nicht zu erwarten ist, allein auf Basis der vorliegenden Tierversuchsergebnisse aus den folgenden Gründen schwierig:

- Die dem BfR vorliegende Datenbasis aus Tierversuchen ist insbesondere mit Unsicherheiten sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht behaftet. Ein erheblicher Anteil der Informationen zu Tierstudien mit Melatonin lag dem BfR nicht in Form von Originalpublikationen oder -berichten vor, sondern nur als Zusammenfassungen, die im Rahmen von Bewertungsberichten anderer Institutionen bzw. in Zulassungsverfahren für Arzneimittel mit Melatonin erarbeitet wurden. Somit war keine kritische Überprüfung von Originaldaten durch das BfR in diesen Fällen möglich.
- Bestimmte Endpunkte, die für den Menschen relevant wären, z. B. neurologische Effekte hinsichtlich der Konzentrationsfähigkeit oder neurokognitiven Leistung, wurden in den referierten Tierstudien nicht abgeprüft.
- Die Bedeutung von Melatonin für die physiologische Modulation bestimmter Körperfunktionen kann, z. B. aufgrund unterschiedlicher zirkadianer oder saisonaler Rhythmen in verschiedenen Tierspezies, unterschiedlich ausgeprägt sein, was die Übertragbarkeit, z. B. von Befunden zur Kontrolle der saisonalen Fertilität durch Melatonin beim Hamster auf den Menschen – zumindest in quantitativer Hinsicht –, in Frage stellt.
- Es bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Bestimmung eines geeigneten (belastbaren) Ausgangspunkts (*Point of departure*) für eine Grenzwertableitung. Insbesondere konnte in den relevanten Studien mit sensiblen Endpunkten ein NOAEL, der prinzipiell als Ausgangspunkt verwendet werden könnte, nicht identifiziert werden.
- Auch besteht Unsicherheit darüber, welcher Bewertungsfaktor für die Extrapolation der Versuchstierdaten auf die Situation des Menschen angebracht wäre. Das BfR gibt zu bedenken, dass üblicherweise im Rahmen der Ableitung eines

gesundheitsbasierten Richtwerts für eine Extrapolation vom Tiermodell auf den Menschen für Fremdstoffe/Chemikalien ein Default-Faktor von 10 verwendet wird. Da es sich bei Melatonin jedoch um ein endogen produziertes Hormon handelt, das bei Säugetieren in physiologische Prozesse eingebunden ist, ist unklar, inwieweit ein Default-Interspezies-Extrapolationsfaktor in dieser Höhe hier angebracht wäre.

Das BfR weist darauf hin, dass bei der Ableitung gesundheitsbasierter Richtwerte auf Basis von Tierstudien bei Substanzen (z. B. Fremdstoffen, Chemikalien, bestimmten Kontaminanten), die nicht für den Menschen essenziell sind (in dem Sinne, dass sie nicht über die Ernährung zugeführt werden müssen) in der Regel bestimmte Extrapolations- oder Bewertungsfaktoren (*Assessment factors*) Berücksichtigung finden. Entsprechende Default-Werte wurden z. B. in einer Leitlinie der EFSA zusammengefasst (EFSA, 2012). Ausgehend von LO(A)EL-Werten, die in subchronischen Tierversuchen für exogen zugeführtes Melatonin identifiziert wurden, wie 0,15 mg/kg KG pro Tag (beim Hamster) und unter Zugrundelegung eines Bewertungsfaktors von 3 für die Extrapolation eines LO(A)ELs zu einem NO(A)EL würde sich ein abgeleiteter NO(A)EL von 0,05 mg/kg KG pro Tag ergeben. Unter Verwendung eines Default-Faktors von 100 für die Extrapolation auf die menschliche Bevölkerung (Faktor 10 für die Interspeziesvariabilität (Extrapolation von kleineren Tieren wie der Ratte (oder dem Hamster) auf den Menschen), Faktor 10 für die Intraspeziesvariabilität (für die Variabilität in der menschlichen Bevölkerung) würde sich ein Zufuhrwert von 0,0005 mg/kg KG pro Tag errechnen. Bezogen auf ein Default-Körpergewicht von 70 kg für Erwachsene würde sich hieraus eine theoretische Höchstmenge von 0,035 mg/Tag für eine regelmäßige Aufnahme durch Erwachsene ergeben. Dabei wäre die Zeitspanne einer chronischen regelmäßigen Verwendung noch nicht berücksichtigt. Das BfR gibt allerdings zu bedenken, dass diese Berechnung nur Vorgehensweisen veranschaulicht, die üblicherweise in der gesundheitlichen Bewertung von Fremdstoffen durchgeführt werden, und dass sie im Falle der exogenen Zufuhr von Melatonin allenfalls als Orientierung dienen kann, da hier die oben beschriebenen speziellen Überlegungen und Unsicherheiten zu berücksichtigen sind.

Ergebnisse aus Humanstudien mit gesunden Probanden

Trotz der Vielzahl publizierter klinischer Interventionsstudien zu Melatonin betrachteten die meisten Studien primär Parameter zur Wirksamkeit und nicht zur Sicherheit und Verträglichkeit einer Melatonin-Einnahme. Der Großteil der Publikationen enthält nur unvollständige oder keine Informationen zum Auftreten unerwünschter Wirkungen bzw. ausschließlich deskriptive Beschreibungen der Sicherheitsdaten ohne statische Analyse. In vielen Studien wird berichtet, dass keine unerwünschten Wirkungen auftraten, jedoch ohne zu definieren, ob oder welche Sicherheitsparameter überwacht wurden. Auch klinische Laborparameter wurden häufig nicht erfasst bzw. nicht systematisch berichtet. Die daher deutlich niedrigere Anzahl relevanter Studien limitiert die Gesamtaussagekraft zur gesundheitlichen Bewertung von Melatonin.

Publizierte Studien weisen bezüglich des Behandlungszeitraums, der verabreichten Dosis, der verabreichten Formulierung (schnelle bzw. verzögerte Wirkstofffreisetzung) oder des untersuchten Studienkollektivs hinsichtlich Probandenanzahl, Geschlecht, Alter und Vorliegen unterschiedlicher Grunderkrankungen eine sehr hohe Heterogenität auf, was eine Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit zusätzlich erschwert.

Studien zu Melatonin an gesunden Probanden wurden in der Regel mit niedrigen Fallzahlen und kurzer Anwendungsdauer durchgeführt (einmalige Einnahme oder Zufuhr über mehrere Tage bis maximal sechs Monate). In einem Großteil der Studien wurden nur akute Effekte untersucht. Die Datenlage zur Langzeitanwendung bei Gesunden ist limitiert.

In einigen Studien an gesunden Erwachsenen wurden Effekte auf den Schlaf, die Stimmung und kognitive Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit unterschiedlicher Melatonin-Dosierungen untersucht. Nach einmaligen Einnahmen niedriger Dosierungen an Melatonin zeigten sich am selben Tag signifikante, akute und dosisabhängige Effekte im Vergleich zu Placebo. Diese betrafen eine Zunahme der subjektiven und objektiven Schläfrigkeit und Abnahme der subjektiven Vitalität (bereits **bei 0,1 und 0,3 mg Melatonin** in der Studie von Dollins et al., 1994), eine transiente Absenkung der Körpertemperatur sowie eine Verringerung der subjektiven Aufmerksamkeit (tendenziell bereits bei 0,1 mg und 0,3 mg Melatonin, signifikant ab 1 mg (Dollins et al., 1994) bzw. signifikant **ab 0,5 mg Melatonin** (Deacon und Arendt, 1995)).

Schlaffördernde bzw. schlafassoziierte Effekte von Melatonin wurden bei Erwachsenen somit bereits **nach einmaliger Einnahme von 0,1 bzw. 0,3 mg Melatonin** beobachtet (Dollins et al., 1994; Pires et al., 2001; Zhdanova et al., 1996). Diese gingen z. T. mit einer Verminderung von Aufmerksamkeit und Antrieb einher (Dollins et al. (1994); tendenziell bereits bei 0,1 mg).

In einem Teil der Studien wurden auch am Folgetag nach der letzten Einnahme unerwünschte Effekte wie z. T. schwere **Tagesmüdigkeit, Kraftlosigkeit oder Gangunsicherheit**, insbesondere nach täglicher Gabe über einen mehrtägigen oder mehrwöchigen Zeitraum, beobachtet.

Aus Sicht der Risikobewertung kann angenommen werden, dass für anhaltende schlafassoziierte (unerwünschte) Wirkungen, die auch am Folgetag nach der Einnahme auftreten, der Zeitpunkt der Einnahme, die Dauer der Verwendung (einmalige oder wiederholte Zufuhr), die Dosis, die individuelle Disposition in Bezug auf die Kinetik von Melatonin oder die individuelle Empfindlichkeit bzw. Ansprechbarkeit auf Melatonin eine Rolle spielen. Möglicherweise ist auch die Zubereitungsform (Formulierung mit sofortiger oder verzögerter Freisetzung) des Melatonin-Produkts von Bedeutung.

Insgesamt ist festzustellen, dass zu den häufig beobachteten (unerwünschten) Wirkungen nach Einnahme von Melatonin durch gesunde Erwachsene **Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, verringerte subjektive und experimentell ermittelte Aufmerksamkeit, verlängerte Reaktionszeit, Blutdruckabfall, Reduktion der Körpertemperatur, Alpträume, Kraftlosigkeit, morgendliche Benommenheit und Gangunsicherheit** gehörten.

Während im Rahmen einer gezielten Verwendung von melatoninhaltigen Präparaten schlafassoziierte Effekte wie eine Verkürzung der Einschlafzeit oder eine Verbesserung der Schlafqualität beabsichtigt bzw. erwünscht sind, können schlafassoziierte Effekte in einem anderen Kontext unerwünscht sein. Dies betrifft beispielsweise das Auftreten von Müdigkeit, Benommenheit oder eine verminderte Aufmerksamkeit am Tage, was u. a. auch die Teilnahme am Straßenverkehr oder die Befähigung, bestimmte Geräte zu bedienen, beeinträchtigen könnte.

Eine Reihe von Studien mit gesunden Probanden berichteten von Effekten von exogen zugeführtem Melatonin auf das endokrine System, insbesondere hinsichtlich des

Glukosestoffwechsels und der Beeinflussung bestimmter Hormonspiegel mit möglicher reproduktionsbiologischer Relevanz.

In einigen Studien mit geringen Fallzahlen wurde der Einfluss von Melatonin auf Aspekte der Glukosehomöostase untersucht. Im Rahmen von Glukosetoleranztests, die nach einmaliger bzw. nach dreimonatiger Zufuhr von Melatonin durchgeführt wurden, zeigten sich erhöhte Blutzuckerspiegel sowie eine verminderte Insulinsekretion und/oder Insulinsensitivität. Besonders deutlich waren diese Effekte wiederum bei Träger/innen des T2DM Risiko-Allels, das eine Variante des Melatonin-Rezeptor 1B (*MTNR1B*)-Gens beinhaltet und in Europa häufig vorkommt¹⁸.

Allerdings ist anzumerken, dass in den hier referierten Studien keine Langzeitparameter zur Bewertung einer klinischen Relevanz der beobachteten Veränderungen der Glukosehomöostase erfasst wurden und weitere Langzeitstudien fehlen.

Insgesamt weist die Studienlage darauf hin, dass die Einnahme von **Melatonin in Dosierungen von 1 oder 4 mg/Tag bei gesunden Erwachsenen die Glukosehomöostase** zumindest akut beeinflusst. Hieraus ergeben sich die Fragen, ob insbesondere eine langfristige Einnahme von melatoninhaltigen Produkten das Risiko für die Entwicklung eines T2DM erhöhen könnte und ob Träger/innen des T2DM-Risiko-Allels, das in der europäischen Bevölkerung vergleichsweise häufig vorkommt, in diesem Zusammenhang eine besondere Risikogruppe darstellt.

Aus Sicht der Risikobewertung geben diese offenen Fragen Anlass zur Vorsicht, und es wird daher vor allem Personen mit einer Veranlagung zu T2DM empfohlen, melatoninhaltige Präparate nicht unkontrolliert zu verwenden, sondern vor deren Einsatz einen Arzt zu konsultieren bzw. Parameter des Zuckerstoffwechsels unter der Einnahme von Melatonin ärztlich überwachen zu lassen.

Ergebnisse aus Studien zum Einfluss von exogen zugeführtem Melatonin auf Plasma- oder Serum-Konzentrationen von Sexualhormonen wie Östradiol und Testosteron oder auf Spiegel hypophysärer Hormone wie GH (Wachstumshormon), Prolaktin, LH (luteinisierendes Hormon) oder FSH (follikelstimulierendes Hormon) waren insgesamt uneinheitlich.

Beispielsweise war die einmalige Einnahme von Melatonin in einer **Dosierung von 0,5 mg** bei jungen männlichen Erwachsenen mit einem Anstieg an GH-Plasma-Konzentrationen verbunden (Forsling et al., 1999); in anderen Studien wurde hingegen kein Einfluss auf GH-Konzentrationen beobachtet. Wenngleich die Ergebnisse in Bezug auf eine Beeinflussung von GH-Spiegeln durch Melatonin-Gabe uneinheitlich sind, stellt sich die Frage, ob eine Einnahme von Melatonin bei Kindern und Jugendlichen die Sekretion von GH in relevantem Maße beeinflussen könnte und inwiefern dieses auch Auswirkungen auf das Längenwachstum haben könnte.

Aus Tierstudien geht hervor, dass oral aufgenommenes Melatonin die Fortpflanzungsfähigkeit beeinflussen kann (Abschnitt 3.1.5.1.6). Aus Humanstudien ergaben sich Hinweise auf eine mögliche kontrazeptive Wirkung bei sehr hoher Dosierung von Melatonin, z. B. eine Hemmung des Eisprungs im Rahmen einer mehrmonatigen Verwendung einer Dosis von 300 mg Melatonin pro Tag in Kombination mit einem

¹⁸ Gemäß Dashti et al. (2020) ist das Risiko-Allel in der Bevölkerung häufig vertreten (mindestens zu 30 % in Europa, bezogen auf „Minor allele frequency“).

synthetischen Progestin (Voordouw et al., 1992). Auch ist festzustellen, dass acht von 14 Probandinnen, die über vier Wochen 5 mg Melatonin pro Tag eingenommen hatten, von einer Amenorrhö nach Abschluss der Behandlung berichteten (Lusardi et al., 1997). Offene Fragen bestehen darüber, inwiefern auch geringere Dosen an Melatonin bei regelmäßiger Einnahme die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen beeinflussen könnten.

Insgesamt ist hinsichtlich der Bewertung der Studien, die einen möglichen Einfluss von exogenem Melatonin auf endogene Hormonspiegel bzw. deren zirkadiane Rhythmik untersuchten, zu beachten, dass diese sehr heterogene Studienkollektive (hinsichtlich Geschlecht, Alter und entsprechendem Hormonstatus) und unterschiedliche Melatonin-Expositionen (Dauer, Dosis, Tageszeit) betrafen. In der Regel waren die Probandenzahlen gering, und oftmals erfolgten Probeabnahmen zu Hormonmessungen nur einmalig, was hinsichtlich tageszyklischer Hormonsekretion und auch individueller Schwankungen als unzureichend zu bewerten ist.

Davon ausgehend, dass Melatonin aus dem mütterlichen Organismus über die Plazenta oder über die Muttermilch in den frühkindlichen Organismus bzw. den Säugling übergeht, und unter Berücksichtigung einer sehr eingeschränkten Metabolisierungskapazität für Melatonin während der frühkindlichen Entwicklung, kann angenommen werden, dass bei einer Aufnahme von exogenem Melatonin durch die Mutter im frühkindlichen Organismus bzw. im Säugling (abhängig von der Dosis) supraphysiologische Melatonin-Spiegel erreicht werden können. Hinzu kommt, dass keine ausreichenden klinischen Daten für eine gesundheitliche Bewertung oraler Melatonin-Zufuhren bei Schwangeren und Stillenden vorliegen.

Es wird daher aus Sicht der Risikobewertung empfohlen, **Schwangere, Stillende und Frauen, die schwanger werden wollen, von der Anwendung melatoninhaltiger NEM auszunehmen.**

In verschiedenen Studien mit **erwachsenen** Patientinnen und Patienten, die eine tägliche Melatonin-Aufnahme über mehrere Tage bis hin zu wenigen Jahren beinhalteten, wurde zum Teil über ähnliche unerwünschte Wirkungen wie bei gesunden Probanden berichtet (exzessive morgendliche Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwäche, Schwindel, Abgeschlagenheit), zum Teil jedoch auch über Reizbarkeit oder Veränderungen des Nacht-Tag-Schlafverhältnisses. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in vielen der Studien die Patientinnen und Patienten vergleichsweise hohe Melatonin-Dosierungen erhalten hatten (je nach Studie 2 mg/Tag bis zu 25 mg/Tag). Zudem war oft unklar, ob bestimmte Effekte häufiger unter Melatonin als unter Placebo auftraten.

In einzelnen Fallberichten wurde das **Auftreten oder die Verschlimmerung der Symptomatik von bestimmten Autoimmunerkrankungen oder inflammatorischen Erkrankungen** innerhalb von Tagen oder Wochen nach Beginn der Einnahme von Melatonin beschrieben, z. B. das Auftreten einer Autoimmunhepatitis (Hong und Riegler, 1997), Reaktivierung einer Morbus-Crohn-Erkrankung (Calvo et al., 2002) oder die Verschlimmerung von mehreren Fällen einer Myasthenia-gravis-Erkrankung (trotz bestehender Immunsuppression unter Prednisolon; Nedkova-Hristova et al., 2020). **Diese Berichte können als Hinweis auf eine mögliche Rolle von Melatonin in der Modulation des Immunsystems** interpretiert werden.

Studien mit Kindern

Insgesamt liegen wenige Studien zur Einnahme von Melatonin, insbesondere bei gesunden Kindern und Jugendlichen, vor. Der Großteil der Studien wurde bei Kindern mit leichten bis sehr schweren Komorbiditäten, insbesondere neurologischen Störungen und Verhaltensstörungen (wie verzögertem Schlafphasensyndrom, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Autismus-Spektrum-Störungen, neurologischen Entwicklungsstörungen oder Epilepsie) durchgeführt.

Auch in diesen Studien stand in der Regel die Wirksamkeitsprüfung hinsichtlich einer verlängerten Schlafenszeit oder einer verkürzten Einschlafzeit im Fokus, und das Auftreten unerwünschter Wirkungen wurde nicht immer systematisch erfasst bzw. statistisch ausgewertet.

Kinder mit neurologischen Entwicklungsstörungen und Autismus-Spektrum-Störungen weisen häufig niedrige endogene Melatonin-Spiegel in der Nacht bzw. abnorme zirkadiane Rhythmik der Melatonin-Sekretion auf, was mit vermehrten Einschlaf- oder Durchschlafproblemen und/oder frühem Aufwachen einhergehen kann.

Als unerwünschte Wirkungen wurde in Studien mit täglicher Zufuhr von Melatonin (über einen mindestens mehrtägigen Zeitraum) bei Kindern bzw. Jugendlichen ohne weitere schwere Begleiterkrankungen aber mit primären Schlafstörungen unter anderem von **Kopfschmerzen, Blässe, Schwindel/Benommenheit, Kältegefühl, gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen) und erhöhtem Harndrang bzw. Einnässen** berichtet.

In Studien zu Migräneprophylaxe bei Kindern, in denen täglich 3 mg Melatonin (bzw. 0,3 mg/kg KG) über drei Monate verabreicht wurden, wurde am häufigsten von **Müdigkeit/Schläfrigkeit am Tag** berichtet.

Studien bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die an leichten bis schwersten neurologischen Entwicklungsstörungen und/oder Verhaltensstörungen litten, berichteten darüber hinaus außerdem von **verschlechterter Stimmungslage bzw. Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, Unruhe/Hyperaktivität, Erschöpfung (Fatigue), verschlechtertem Schlafmuster/nächtlichem Erwachen, Alpträumen und Angst**.

In einer klinischen Studie, in der Melatonin an Kindern im Alter von 2 bis 17,5 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung oder Smith-Magenis-Syndrom erprobt wurde, traten in der 13 Wochen langen doppelblinden placebokontrollierten Studienphase **Somnolenz, Erschöpfung, Kopfschmerzen, Husten, Dyspnoe und Unruhe** häufiger in der Verum-Gruppe unter 2 bis 5 mg Melatonin auf als in der Placebo-Gruppe (EMA, 2018; s. Abschnitt 3.1.5.5).

Insbesondere bei jungen Patientinnen und Patienten mit bestimmten neurologischen Entwicklungsstörungen wurde beobachtet, dass nach initial gutem Ansprechen auf Melatonin die Dosis deutlich reduziert werden musste, um sich erneut als wirksam zu erweisen (Reduktion der üblichen Dosis von 1–2,5 mg bei Kindern auf 0,1–0,5 mg pro Tag). Als Grund hierfür wurde zumindest bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eine vergleichsweise niedrige Metabolisierung von Melatonin aufgrund einer verringerten CYP1A2-Aktivität (bedingt durch bestimmte *single nucleotide* Polymorphismen (SNPs) im CYP1A2-Gen) vermutet, wodurch die Entwicklung auffällig erhöhter Melatonin-Spiegel am Tag (nach Zufuhr von exogenem Melatonin in sonst üblicher Dosierung) erklärt werden könnte. Es wurde angenommen, dass eine Kumulation von Melatonin wiederum zu einem

Verlust des zirkadianen Rhythmus führen könnte, wodurch das Ansprechen auf die Einnahme von exogenem Melatonin beeinträchtigt sein könnte (Braam et al., 2013).

Zudem wurde bei Kindern von Fällen einer **Verschlechterung bzw. eines Neuauftretens eines Anfallsleidens** unter Melatonin berichtet; jedoch ist die Datenlage hierzu inkonsistent (siehe Abschnitt 3.1.5.3.2).

Da nächtliche endogene Melatonin-Peak-Konzentrationen bei jungen Kindern im Alter zwischen vier und sieben Jahren am höchsten sind, danach die Konzentrationen mit zunehmendem Alter sinken und diese Abnahme in der präpubertären Phase bis hin zur Pubertät besonders ausgeprägt ist, wird ein **möglicher Einfluss von exogenem Melatonin auf die hormonelle bzw. pubertäre Entwicklung** von Kindern und Jugendlichen diskutiert. Hierzu liegen bisher nur wenige Studien (insbesondere Langzeitstudien mit ausreichenden Fallzahlen) vor, die Assoziationen zwischen Pubertätsbeginn bei Kindern und Jugendlichen und langfristiger, exogener Melatonin-Gabe untersucht haben. Die Aussagekraft dieser Studien ist aufgrund der sehr geringen Stichprobengrößen, einer unvollständigen Nachbeobachtungsperiode und unzureichender Messungen des Beginns der pubertären Reifung limitiert (Boafo et al., 2019).

Die mögliche Beeinflussung von Hormonen und anderen Biomarkern durch exogen zugeführtes Melatonin bei Kindern und Jugendlichen wurde bisher kaum untersucht.

Es ist darauf hinzuweisen, dass auch die Zulassung melatoninhaltiger Arzneimittel für Kinder durch die EMA an klare Indikationen geknüpft ist. Beispielsweise betrifft in dem Fall der Zulassung gemäß dem *Assessment Report* der EMA aus dem Jahre 2018 der Anwendungsbereich ausdrücklich nur **die Behandlung von Insomnie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung (ASD) und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren** (EMA, 2018).

Im Kontrast dazu stehen u. a. Meldungen an Giftnotrufzentralen im Zusammenhang mit der Einnahme von melatoninhaltigen Produkten bei Kindern und jungen Erwachsenen. Die meisten Fälle betrafen Kinder im Alter von weniger als fünf Jahren. Zudem berichteten Bishop-Freeman et al. 2022 von sieben ungeklärten pädiatrischen Todesfällen in den USA (Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 2 Monaten bis 3 Jahren), die im Zusammenhang mit einer Melatonin-Verabreichung durch Betreuungspersonen standen und seit 2015 vom *North Carolina Medical Examiner System* untersucht worden waren.

Zwar kann aus diesen Verdachtsmeldungen bzw. Fällen allein nicht auf eine eindeutige Kausalität zwischen Melatonin und einer beobachteten Symptomatik bzw. dem Tod der betroffenen Kinder geschlossen werden. Dennoch gemahnen diese Berichte zur Aufmerksamkeit, da aus ihnen hervorgeht, dass Melatonin in bestimmten Fällen an Kinder, auch an Säuglinge und Kleinkinder, verabreicht wurde, und da sie darauf hinweisen, dass die leichte Verfügbarkeit von melatoninhaltigen Präparaten und eine damit einhergehende unkritische Wahrnehmung ein Potential für eine nicht sachgemäße (missbräuchliche) Verwendung, auch im Sinne einer Verabreichung an Kinder durch andere Personen, birgt.

Arzneimittelinteraktionen

Es ist zu beachten, dass bei der parallelen Einnahme von Melatonin und bestimmten Arzneistoffen Interaktionen auftreten können, die im Einzelfall zu einer Veränderung der Wirkung der betreffenden Arzneimittel bzw. des Melatonins führen könnten. Die aktuelle Datenlage weist darauf hin, dass ein Risiko einer pharmakokinetischen Interaktion zwischen Melatonin und Arzneistoffen besteht, die ihrerseits Wirkungen auf Melatonin metabolisierende P450-Enzyme ausüben, oder die selbst von diesen Enzymen metabolisiert werden. Zu arzneilichen Wirkstoffen, die auf dieser Basis Melatonin-Spiegel erhöhen könnten, gehören z. B. das Antidepressivum Fluvoxamin, die photosensibilisierenden Wirkstoffe 5- oder 8-Methoxypsoralen, exogen zugeführte Östrogene, das H2-Antihistaminikum Cimetidin oder Chinolon-Antibiotika (EMA, 2018, 2021a).

Hinweise auf pharmakodynamische Wechselwirkungen (im Sinne eines verstärkten sedierenden Effekts) bestehen laut EMA bezüglich der parallelen Einnahme von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Melatonin mit Arzneimitteln mit dem Neuroleptikum Thioridazin, dem Antidepressivum Imipramin oder mit Wirkstoffen aus den Gruppen der Benzodiazepine sowie der Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika, z. B. aus der Gruppe der „Z-Substanzen“, wie Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon (EMA, 2007, 2021a).

Zudem weisen Studien darauf hin, dass die Verwendung von Melatonin parallel zu bestimmten blutdrucksenkenden Mitteln zu unerwarteten Blutdruckveränderungen (Erhöhung oder Senkung im Vergleich zur Verwendung der Antihypertensiva allein) führen kann. Auch deuten Untersuchungen auf eine hemmende Wirkung von Melatonin auf die Blutgerinnung hin. Es besteht daher Anlass zur Vorsicht bei der Anwendung von Melatonin **in der Kombination mit Antihypertensiva und/oder Gerinnungshemmern wie Warfarin und anderen oralen Antikoagulantien.**

Inwieweit aus diesen möglichen Wechselwirkungen im Individualfall unerwünschte relevante Wirkverstärkungen von Melatonin oder anderweitige unerwünschte Wirkungen resultieren können, ist gegenwärtig nicht allgemein vorhersagbar bzw. abschließend bewertbar.

Insgesamt wird daher Personen, die andere Arzneistoffe als Melatonin einnehmen – insbesondere die oben genannten Arzneistoffe bzw. blutdrucksenkenden oder gerinnungshemmenden Arzneimittel – empfohlen, vor Einnahme melatoninhaltiger NEM einen Arzt zu befragen.

Fazit

Gegenstand dieser Stellungnahme ist die gesundheitliche Risikobewertung von Melatonin als Inhaltsstoff von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM). Hieraus ergibt sich als Bezugsgruppe der Bewertung die (gesunde) Allgemeinbevölkerung. Da in vielen Fällen ärztlich verschriebene Arzneimittel von gesunden Personen eingenommen werden (z. B. orale Kontrazeptiva) oder es unter der Einnahme der Arzneimittel zu einer Normalisierung einer vorher bestehenden behandlungsbedürftigen Grundsymptomatik, z. B. Bluthochdruck, kommt, sind Personen, die melatoninhaltige NEM parallel zu anderen Arzneimitteln einnehmen, nicht grundsätzlich von dieser Bewertung ausgenommen.

Was den Zeitraum bzw. den Zeitrahmen der Anwendung melatoninhaltiger NEM durch Verbraucher/innen betrifft, können verschiedene Möglichkeiten in Betracht gezogen werden: Eine einmalige (akute) Einnahme, eine gelegentliche Einnahme mit längeren

Unterbrechungen (z. B. wenige Male im Jahr, was eher als akute Einnahme zu betrachten wäre) oder eine regelmäßige (bis hin zur täglichen) Einnahme über einen längeren Zeitraum.

Über gegenwärtige Einnahmegewohnheiten zu melatoninhaltigen NEM liegen dem BfR derzeit keine konkreten Daten, z. B. aus Verbraucherbefragungen, vor.

Das BfR hat die Möglichkeit der Ableitung eines gesundheitsbasierten Richtwerts für die Aufnahme von Melatonin über NEM/Lebensmittel geprüft. Da derzeit keine gesetzlichen Vorgaben hinsichtlich der Einnahmedauer von melatoninhaltigen NEM bestehen, geht das BfR für die Risikobewertung davon aus, dass die Einnahme der NEM durch Verbraucher/innen regelmäßig über einen längeren Zeitraum erfolgen könnte.

Informationen zu biologischen Wirkungen von exogen zugeführtem Melatonin liegen aus Tier- und Humanstudien vor. Studien an Tieren waren überwiegend auf die Identifizierung möglicher unerwünschter Wirkungen im Sinne einer Hazard-Identifizierung ausgerichtet. Wenngleich die Ergebnisse aus den verfügbaren Tierstudien einen Eindruck über potenziell relevante Endpunkte vermitteln, kann auf deren Basis allein keine abschließende Hazard-Charakterisierung, die auch die Ableitung eines belastbaren gesundheitsbasierten Richtwerts für den Menschen beinhalten würde, erfolgen.

Insbesondere bestehen erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich der Wahl adäquater Bewertungsfaktoren, um von den Tierstudien auf die Situation des Menschen zu extrapolieren. Im Einzelnen ist beispielsweise erschwerend, dass gerade zu den empfindlichsten Endpunkten, die in Tierstudien ermittelt wurden (z. B. Lebertoxizität beim Hund oder Reproduktionstoxizität beim Hamster) die adversen Effekte bei der niedrigsten getesteten Dosis auftraten und somit ein NOAEL nicht experimentell identifizierbar war.

Die vorliegenden Humanstudien mit Erwachsenen und Kindern waren andererseits in der Regel nicht darauf ausgerichtet, die gesundheitliche Unbedenklichkeit einer Einnahme von Melatonin über NEM/Lebensmittel zu untersuchen, sondern konzentrierten sich vielmehr auf Aspekte einer möglichen klinischen Wirksamkeit von Melatonin bei primären bzw. sekundären Schlafstörungen – häufig bei Patientinnen und Patienten mit Grunderkrankungen bzw. neurologischen Störungen.

Dabei standen die Erfassung und Auswertung von Verträglichkeit oder möglicher unerwünschter Wirkungen nicht immer im Fokus. Viele der Studien weisen zudem erhebliche Einschränkungen auf, wie beispielsweise eine geringe Probanden-Anzahl, eine nur einmalige oder nur kurzfristige Einnahme, keine Prüfung in mehreren Dosisgruppen, Verwendung verschiedener Dosierungen bei derselben Person (Dosisescalation) oder unterschiedliche Zeitpunkte der täglichen Melatonin-Einnahme.

Aus Sicht des BfR fehlen hochwertige klinische Studien zur gesundheitlichen Sicherheit von exogen zugeführtem Melatonin, insbesondere im Rahmen einer Langzeitanwendung bei gesunden Personen.

Dennoch lassen sich auf Basis vorhandener klinischer Studien gesundheitliche Effekte bei einer Zufuhr von vergleichsweise niedrigen Dosierungen von Melatonin (≤ 1 mg pro Tag) identifizieren. So wurde beispielsweise eine schlafanstoßende Wirkung von Melatonin nach einmaliger Gabe von 0,1–0,3 mg bei Erwachsenen beobachtet.

Weitere bei niedrigen Dosierungen akut beobachtete gesundheitliche Wirkungen geben aus Sicht der Risikobewertung Anlass zur Vorsicht. Hierzu gehören beispielsweise akute Effekte

wie die Veränderung der Glukosehomöostase bei gesunden Erwachsenen bei 1 mg/Tag (niedrigere Dosierungen nicht abgeprüft), Veränderungen an Spiegeln des Wachstumshormons GH in einigen Studien mit Erwachsenen nach Einnahme von 0,5 mg (niedrigere Dosierungen nicht abgeprüft) oder die Vorverschiebung des endogenen Melatonin-Peaks am Folgetag der einmaligen Einnahme von 0,05 mg Melatonin.

Welche Risiken sich bei einer Langzeitanwendung von Melatonin im Hinblick auf die Entwicklung eines T2DM, auf eine Veränderung des Längenwachstums bei Kindern oder eine Störung der individuellen zirkadianen Rhythmik unter den hier aufgeführten Dosierungen (≤ 1 mg pro Tag) ergeben könnten, lässt sich derzeit nicht abschließend beurteilen.

Auch bestehen offene Fragen hinsichtlich einer möglichen Beeinflussung der kindlichen Entwicklung, insbesondere in Bezug auf Prozesse der geschlechtlichen Reifung.

Insgesamt bieten auch die betrachteten Humandaten keine ausreichende Basis für die Etablierung einer belastbaren Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der zugeführten Melatondosis und dem Auftreten unerwünschter Effekte. Die Ableitung von gesundheitsbasierten Richtwerten setzt jedoch die Etablierung einer Dosis-Wirkungsbeziehung voraus: Diese beinhaltet – sofern entsprechend niedrige Dosierungen abgeprüft wurden – die Identifizierung eines NOAELs. Alternativ, z. B. in Ermangelung eines beobachteten NOAELs, kann eine Dosis-Wirkungsbeziehung zur Modellierung eines BMDL (*lower confidence limit of the benchmark dose*) verwendet werden. NOAELs oder BMDLs stellen mögliche Ausgangspunkte für die rechnerische Ableitung gesundheitsbasierter Richtwerte für den Menschen dar.

Um Aspekten der Unsicherheit bezüglich der Bewertungsgrundlage und/oder der Variabilität in der Bevölkerung Rechnung zu tragen, werden üblicherweise in der Risikobewertung Bewertungsfaktoren (*Assessment factors*) verwendet, um (ausgehend von einem NOAEL oder einem BMDL) einen gesundheitsbasierten Richtwert als Dosis abzuleiten, bis zu der gesundheitliche Beeinträchtigungen nicht zu erwarten sind.

Hinsichtlich der Wahl eines Bewertungsfaktors, der pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte der Variabilität in der menschlichen Bevölkerung abdeckt, bestehen erhebliche Unsicherheiten. Das Profil der endogenen Melatoninsekretion, aber auch die Pharmakokinetik von exogen zugeführtem Melatonin zeigen eine hohe interindividuelle Variabilität.

Unterschiede in der individuellen Halbwertszeit und in der Höhe erreichter Plasmaspiegel nach Melatonin-Zufuhr werden insbesondere durch Unterschiede in der Expression oder Aktivität von Enzymen, die am Abbau von Melatonin beteiligt sind, erklärt. Eine Schlüsselrolle in dem Metabolismus von Melatonin nimmt das Cytochrom P-450 Enzym CYP1A2 ein, das selbst eine hohe interindividuelle Variabilität hinsichtlich seiner Aktivität aufweist.

Beim Vorliegen eines vergleichsweise langsamen Metabolismus kann ein höheres Risiko für eine Kumulation von zugeführtem Melatonin bestehen, wodurch sich auch das Risiko für unerwünschte Wirkungen, u. a. auch für eine Disruption des zirkadianen Rhythmus, erhöhen könnte. In diesem Zusammenhang verweist das BfR auch auf die Studie von Braam et al. (2013), in der Kinder mit neurologischen Störungen nach einigen Wochen der Behandlung mit altersüblichen Dosierungen von Melatonin unerwartet hohe Melatoninspiegel aufwiesen und nicht mehr auf die (anfangs schlaffördernde) Behandlung ansprachen. Erst nach einer

deutlichen Dosisreduktion (z. T. um den Faktor 10) stellte sich die erwünschte therapeutische Wirkung wieder ein.

Zudem weist die Identifizierung einer Variante des Melatonin-Rezeptor-*MTNR1B*-Genlokus als Risiko-Allel für T2DM darauf hin, dass auch eine Variabilität in der Bevölkerung hinsichtlich der Pharmakodynamik von Melatonin besteht, d. h. in der Ausprägung der Wirkung von Melatonin über die Interaktion mit seinen Rezeptoren. Das Ausmaß der pharmakodynamisch-bedingten Variabilität ist derzeit allerdings nicht konkretisierbar.

Ausgehend von den oben ausgeführten Überlegungen stellt sich die Frage, inwieweit ein Default-Bewertungsfaktor von 10, der üblicherweise in der Ableitung von gesundheitsbasierten Richtwerten verwendet wird, um die Variabilität in der Bevölkerung hinsichtlich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik abzudecken, im Falle von exogen zugeführtem Melatonin ausreicht.

Insgesamt ist aus Sicht des BfR die Datenlage unzureichend, um einen belastbaren gesundheitsbasierten Richtwert abzuleiten, bis zu dem nach derzeitigem Wissenstand keine gesundheitlich bedenklichen Effekte für die Allgemeinbevölkerung zu erwarten sind. Dies betrifft insbesondere die Ableitung eines Richtwerts für eine regelmäßige Aufnahme von Melatonin über einen längeren Zeitraum, wie die Ableitung eines *Tolerable upper intake level* (UL) für die Aufnahme von Melatonin über Lebensmittel, inklusive NEM.

Dennoch geben die Kenntnisse zu adverse Effekten im Tierversuch sowie zu gesundheitlichen Wirkungen am Menschen Anlass zur Vorsicht – und sprechen gegen eine unkritische, unkontrollierte Verwendung von Melatonin in der Allgemeinbevölkerung, insbesondere über einen längeren Zeitraum.

Befunde zur Variabilität in der Bevölkerung, insbesondere zur Pharmakokinetik von Melatonin, legen nahe, dass bei Verwendung von melatoninhaltigen Produkten vor allem über einen längeren Zeitraum regelmäßige gesundheitliche Kontrollen, ggf. auch mit Überprüfung von Melatonin-Spiegeln im Blut oder Speichel, angezeigt sein könnten.

Aus Sicht der Risikobewertung ist in Bezug auf melatoninhaltige NEM – unter Berücksichtigung möglicher Risikogruppen in der Bevölkerung – zu beachten:

- Auf Basis der limitierten Datengrundlage zu sicherheitsrelevanten Aspekten der Zufuhr von Melatonin bei Kindern, insbesondere zur Langzeitanwendung von Melatonin bei gesunden Kindern und Jugendlichen, und den damit verbundenen offenen Fragen, inwiefern Melatonin die kindliche Entwicklung (Längenwachstum, pubertäre Entwicklung) beeinflussen könnte, wird empfohlen, Kinder und Jugendliche von der Verwendung melatoninhaltiger NEM abzunehmen.
- Aufgrund mangelnder Daten hinsichtlich gesundheitlicher Wirkungen, die sich aus der Zufuhr von Melatonin während der Schwangerschaft und Stillzeit ergeben könnten, sowie unter Berücksichtigung des noch sehr eingeschränkten Metabolismus von Melatonin während der frühkindlichen Entwicklung, wird empfohlen, Frauen mit Kinderwunsch, Schwangere, Stillende sowie Säuglinge und Kleinkinder von der Verwendung melatoninhaltiger NEM abzunehmen.
- Bei Personen, bei denen Melatonin vergleichsweise langsam eliminiert wird (z. B. bei Trägern bestimmter *CYP1A2*-Genvarianten in allen Altersgruppen oder bei älteren Erwachsenen) ist Vorsicht geboten, da hier ein erhöhtes Risiko einer Überdosierung

bzw. einer (dosis- und zeitabhängigen) Kumulation von Melatonin besteht. Dies betrifft auch ansonsten gesunde Personen und spricht daher allgemein gegen eine unkontrollierte Verwendung von melatoninhaltigen NEM, insbesondere wenn die Einnahme regelmäßig über einen längeren Zeitraum erfolgt.

- Aus Sicht des BfR ist besondere Vorsicht geboten bei Personen, die unter Leberfunktionseinschränkungen, Nierenfunktionseinschränkungen, Autoimmunerkrankungen oder Epilepsie leiden. Das BfR empfiehlt daher, diese Personen von der Verwendung melatoninhaltiger NEM abzunehmen. Sofern eine therapeutische Anwendung von Melatonin in Betracht gezogen wird, sollte diese nur unter ärztlicher Überwachung erfolgen.
- Angesichts offener Fragen zur Beeinflussung des Risikos, einen T2DM zu entwickeln, wird vor allem Personen mit einer Veranlagung zu T2DM empfohlen, melatoninhaltige NEM nicht unkontrolliert zu verwenden, sondern vor deren Einsatz eine/n Ärztin/Arzt zu konsultieren bzw. Parameter des Zuckerstoffwechsels insbesondere unter einer längerfristigen Einnahme von Melatonin ärztlich überwachen zu lassen.
- Aufgrund möglicher Wechselwirkungen zwischen exogen zugeführtem Melatonin und diversen Arzneimitteln wird empfohlen, dass Personen, die andere Arzneimittel einnehmen, vor der Verwendung von melatoninhaltigen NEM ihre/n Ärztin/Arzt befragen.
- Zudem ist zu beachten, dass nach der Einnahme von melatoninhaltigen NEM die Fahrtüchtigkeit oder die Ausführung von Tätigkeiten, die besondere Aufmerksamkeit erfordern, beeinträchtigt sein kann.

3.2 Weitere Aspekte

3.2.1 Zusatz weiterer Substanzen in melatoninhaltigen NEM

Das Vorliegen möglicher Zusätze (mit Ausnahme von L-Tryptophan) in melatoninhaltigen NEM ist nicht Bestandteil der vorliegenden Bewertung. Das BfR weist jedoch darauf hin, dass in melatoninhaltigen NEM häufig weitere Substanzen zu finden sind, denen entspannende Wirkungen zugeschrieben werden. Dabei handelt es sich beispielsweise um pflanzliche Extrakte von Baldrian, Melisse, Hopfen, Passionsblume, Schlafbeere/Ashwagandha, Goldmohn oder Lavendel. Auch NEM, in denen Melatonin mit Cannabidiol oder der essenziellen Aminosäure L-Tryptophan (s. Kap. 3.2.1.1) kombiniert wird, sind inzwischen auf dem Markt erhältlich. Aufgrund theoretischer Überlegungen sind Kombinationswirkungen (z. B. verstärkte schlaffördernde Wirkung oder Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit) dieser Substanzen mit Melatonin möglich und geben Anlass zur Vorsicht. In diesem Zusammenhang ist festzustellen, dass Studien fehlen, in denen systematisch gesundheitliche Effekte von Kombinationen im Vergleich zu den Einzelsubstanzen untersucht wurden.

3.2.1.1 Kombination von Melatonin mit L-Tryptophan

L-Tryptophan (2-Amino-3-(Indol-3-yl) Propionsäure, Indol-3-(α -Aminopropionsäure), CAS-Nr. 73-22-3, Summenformel: $C_{11}H_{12}N_2O_2$, relative Molekülmasse: 204,23 g/mol) ist eine

essenzielle Aminosäure.¹⁹ Neben der Proteinsynthese dient die Aminosäure u. a. als Vorstufe für die körpereigene Bildung des Neurotransmitters Serotonin, des Hormons Melatonin, des biogenen Amins Tyramin und des Vitamins Niacin.

Als Aminosäure ist L-Tryptophan (L-TRP) ubiquitärer Bestandteil proteinhaltiger Lebensmittel. Der L-TRP-Gehalt von Proteinen beträgt etwa 10 mg/g Protein.²⁰ Zu den Nahrungsmitteln mit hohem Tryptophan-Gehalt gehören Cashewnüsse, Walnüsse, Erdnüsse und Mandeln, Samen wie Sesam, Kürbiskerne und Sonnenblumenkerne, Sojabohnen und Getreide wie Weizen, Reis und Mais sowie Milch, Huhn, Fisch, Eier und Käse (Doherty et al., 2019; Strasser et al., 2016). Die Zufuhr im Rahmen der üblichen Ernährung erfolgt in Verbindung mit der gleichzeitigen Zufuhr aller proteinogenen Aminosäuren. Davon ist die aus diesem Verband herausgelöste, isolierte Zufuhr einzelner Aminosäuren – wie L-TRP – als Zusatz zu NEM oder angereicherten Lebensmitteln zu unterscheiden.

L-TRP wird im Dünndarm schnell über verschiedene Natrium-abhängige und -unabhängige Transportsysteme resorbiert (EFSA, 2013; EFSA, 2015). Maximale Plasmaspiegel werden nach etwa einer Stunde erreicht. Die Aminosäure liegt im Plasma nur zu etwa 15 % in freier Form vor und ist zu etwa 85 % an Serumproteine (Serumalbumin) gebunden.²¹ Absorbiertes L-TRP wird zur Proteinbiosynthese oder der Bildung von Niacin und verschiedenen neuroaktiven Substanzen, wie dem Neurotransmitter Serotonin, verwendet.

Die Aminosäure wird überwiegend (etwa 95 %) über Kynurenin und daran anschließende Stoffwechselwege katabolisiert. Dabei wird eine Vielzahl von Metaboliten gebildet, die die Funktionen verschiedener Gewebe und Organe wie Gehirn, Immunsystem, Fettgewebe, Skelettmuskulatur und Magen-Darm-Trakt beeinflussen (Gostner et al., 2020). Die verbleibenden 5 % werden peripher zu Serotonin metabolisiert bzw. gelangen durch die Blut-Hirn-Schranke in das Zentralnervensystem (ZNS) und dienen dort als Vorläufer für die Serotonin-Synthese in den Neuronen der Raphe-Kerne (Höglund et al., 2019). Erhöhte L-TRP-Konzentrationen im Gehirn induzieren die Synthese von Serotonin in diesen Neuronen (Gibson, 2018). Serotonerge Neuronen innervieren ausgedehnte Bereiche des Gehirns (Vorderhirn, Hippocampus, Kleinhirn und Rückenmark) (Haider et al., 2006). Daher weisen sie eine wichtige Funktion bei der Modulation verschiedener grundlegender Verhaltensweisen sowie physiologischer Funktionen auf, wie Stimmung, Schlaf und Wachsein, Kognition, Sexualverhalten, Appetit, Aggression, Impulsivität, zirkadiane Rhythmen, Körpertemperatur und neuroendokrine Funktion (Lucki, 1998; Siegel und Crockett, 2013). Eine verminderte Serotonin-Funktion trägt zu affektiven Störungen wie beispielsweise Depressionen bei (Albert et al., 2012).

Für den Transport von L-TRP in das Gehirn fungiert das Leucin-bevorzugende System *L1 Large Amino Acid Transporter* (LAT1). L-TRP konkurriert dabei mit den zirkulierenden großen

¹⁹ National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 6305, Tryptophan. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tryptophan>, abgerufen am 22.12.2022

²⁰ IOM (2002/2005). Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Protein and amino acids. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington, DC.: National Academies Press. URL: <https://nap.nationalacademies.org/initiative/panel-on-macronutrients>, abgerufen am 15.12.2022

²¹ Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels KALMA®/SPC), URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc//2015/04/09/0140617/O212f1a0f48914251996d0ecd4b1af9d1.pdf>, abgerufen am 18.12.2022

neutralen Aminosäuren (*Large Neutral Amino Acids*, LNAAs: L-Tryptophan, Phenylalanin, Isoleucin, Tyrosin, Valin, Leucin) (Fernstrom und Wurtman, 1972). Das Verhältnis von L-TRP zu LNAA bestimmt den Zustrom von L-TRP ins Gehirn und damit die Serotonin-Biosynthese (Strasser et al., 2016).

Melatonin wird vom Körper in zwei Schritten vor allem in der Epiphyse – aber auch in der Netzhaut und dem Gastrointestinaltrakt (Huether, 1993) – aus Serotonin synthetisiert, das durch die Umwandlung von L-TRP entsteht (Welford et al., 2016). Messenger-RNA (mRNA), die für die Enzyme Serotonin-N-Acetyl-Transferase (AANAT) und Hydroxyindol-O-Methyl-Transferase (HIOMT) kodiert, wird in der Epiphyse nach einem zirkadianen Rhythmus exprimiert (Claustrat et al., 2005).

Pinealozyten synthetisieren und speichern große Mengen an Serotonin und wandeln es bei Aktivierung durch sympathische Neuronen in Melatonin (durch Induktion der N-Acetyltransferase) um. Melatonin ist lipophil und gelangt aus den Pinealozyten in die Zirkulation. Es wird angenommen, dass die Melatonin-Biosynthese nicht durch die L-TRP-Konzentration in der Epiphyse gesteuert wird, sondern durch die Aktivierung des Enzyms N-Acetyltransferase (Fernstrom, 1983, 2016).

Daten aus Tierstudien sowie Humanstudien weisen jedoch darauf hin, dass unklar ist, in welchem Maße eine isolierte L-TRP-Gabe mit einem Anstieg der humanen Melatonin-Produktion und -sekretion in der Epiphyse verbunden ist und welchen Anteil daran die melatoninproduzierenden, enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts aufweisen.

Eine intravenöse L-TRP-Gabe von 1.000, 3.000 und 5.000 mg bei gesunden Probanden (n = 9) sowohl einmalig am Tag als auch in der Nacht führte jeweils zu einem deutlichen und dosisabhängigen Anstieg des zirkulierenden Melatonins, wenn auch deutlich höher in der Nacht als am Tag (Hajak et al., 1991). Dabei stellt sich die Frage, ob der L-TRP induzierte Anstieg des Plasma-Melatonins auf das in der Epiphyse produzierte Melatonin oder auf periphere Quellen (Gastrointestinaltrakt) zurückzuführen ist. Im Tierversuch mit Ratten führte eine intraperitoneale L-TRP-Injektion (10 mL/kg KG, L-TRP-Konzentration: 100 mg/kg) zu einem geringen, aber signifikanten Anstieg des Melatonin-Gehalts in der Epiphyse im Vergleich zu den Kontrolltieren – sowohl am Tag als auch in der Nacht. Die mittlere Serotonin-Konzentration in der Epiphyse der mit L-TRP behandelten Tiere war um das 2,5-Fache höher im Nachtversuch und etwa 1,8-fach höher im Tagversuch im Vergleich zu Kontrolltieren (Young und Anderson, 1982). Weitere Tierversuche an Ratten und Hühnern zeigten ähnliche Ergebnisse (Esteban et al., 2004; Huether, 1993). Huether et al. konnten experimentell zeigen, dass der L-TRP-induzierte Anstieg des zirkulierenden Melatonins durch eine vorherige Pinealektomie nicht beeinflusst, aber durch eine teilweise Ligatur der Pfortader fast aufgehoben wurde. Damit scheinen die enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts die Hauptquelle für den L-TRP induzierten Anstieg des zirkulierenden Melatonins zu sein, wie die Autoren vermuteten (Huether, 1993).

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die zirkadianen Schwankungen der L-TRP-Konzentration in der Muttermilch parallel zu denen des Metaboliten 6-Sulphatoxy-Melatonin im Urin der ausschließlich mit Muttermilch gestillten Säuglinge (n = 16) verlaufen (Cubero et al., 2005). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass L-TRP eine Rolle bei der physiologischen Regulation der Melatonin-Biosynthese von Säuglingen spielt.

Die Passage von L-TRP durch die Blut-Hirn-Schranke wird durch eine höhere Plasmakonzentration von L-TRP im Vergleich zu anderen konkurrierenden LNAAs begünstigt. Das Verhältnis der L-TRP-Konzentration zu LNAA-Konzentrationen im Plasma wird dabei sowohl durch Kohlenhydrate als auch durch Proteine in der Nahrung beeinflusst (Fernstrom und Wurtman, 1971; Wurtman et al., 2003). Der Verzehr von Kohlenhydraten führt zu einem raschen Anstieg des Blutzuckerspiegels und damit zu einer Ausschüttung von Insulin. In der Folge werden zirkulierende LNAAs von den Muskeln aufgenommen – mit Ausnahme des überwiegend an Albumin gebundenen L-TRPs. Auf diese Weise nehmen die konkurrierenden LNAAs im Blutkreislauf ab (Strasser et al., 2016).

Das Milchprotein α -Lactalbumin weist, bezogen auf seine Aminosäurekomposition, einen vergleichsweise hohen Anteil an L-TRP auf. Probanden, die am Abend einen Milchschaake verzehrten, der mit α -Lactalbumin angereicht war (entsprechend einem Gehalt von 4,8 g L-TRP pro 100 g Milchshake), wiesen wenige Stunden später ein höheres L-TRP zu LNAA-Verhältnis im Plasma auf als nach dem Verzehr eines Placebo-Milchshakes, der mit Casein angereichert war (entsprechend einem Gehalt von L-TRP von 1,4 g pro 100 g) (Markus et al., 2005).

Wenn L-TRP unabhängig von der Mahlzeit als Einzelsubstanz (als NEM) in Bolusform aufgenommen wird, ist zu erwarten, dass die Konkurrenz durch andere LNAAs für die Aufnahme in das Gehirn abnimmt.

Da der Körper L-TRP nicht synthetisieren kann, verringert eine reduzierte Aufnahme von L-TRP über die Nahrung den L-TRP-Gehalt im Plasma und vermindert den Transport von L-TRP aus dem Plasma ins Gehirn (Moore et al., 2000).

Die Zufuhrempfehlungen für L-TRP liegen bei 4 bzw. 5 mg/kg Körpergewicht und Tag, das entspricht etwa 280 bzw. 350 mg/Tag bei einer 70 kg schweren Person (WHO, 2007; IOM, 2002/2005)²². Laut Lieberman et al. betrug die durchschnittliche Aufnahme von L-TRP bei Erwachsenen in den USA 826 ± 3 mg/Tag – basierend auf Daten der NHANES der Jahre 2001 bis 2012 (Lieberman et al., 2016).

Tierstudien mit L-TRP zur subchronischen und chronischen Toxizität sowie zur Reproduktionstoxizität

In einer Studie zur Untersuchung der Kanzerogenität von L-TRP an Mäusen und Ratten wurden bei Gabe von 0 %, 2,5 % oder 5 % L-Tryptophan im Futter über 78 Wochen (Gabe an 5 Tagen der Woche) und anschließender Nachbeobachtung von 26 oder 27 Wochen bei Mäusen beiderlei Geschlechts deutlich verminderte Körpergewichte bei beiden L-TRP-Dosierungen (im Zeitraum 20. bis 78. Woche) beobachtet. Angaben zum Futtermittelverzehr der Tiere liegen nicht vor. Ansonsten wurden keine weiteren Zeichen toxischer Wirkungen bei

²² WHO (2007). Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. WHO technical report series, no. 935. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43411/WHO_TRS_935_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, abgerufen am 15.12.2022
IOM (2002/2005). Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Protein and amino acids. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington, DC.: National Academies Press. URL: <https://nap.nationalacademies.org/initiative/panel-on-macronutrients>, abgerufen am 15.12.2022

den Tieren beobachtet. Insgesamt wurde in der Studie geschlussfolgert, dass L-Tryptophan unter den Bedingungen der Studie bei dem eingesetzten Maus- bzw. Rattenstamm nicht kanzerogen war.²³

Verminderte Gewichtszunahmen wurden auch in einer weiteren Studie mit drei Monate alten weiblichen Ratten unter Gabe von 1 %²⁴ oder 5 % L-TRP im Futter (Proteingehalt 20 %) über 12 Wochen registriert, wobei der Futterverzehr dem der Kontrollgruppe entsprach (Gross et al., 1999).

In einer mehr als dreimonatigen Studie zur Toxizität von L-TRP in der Ernährung von Ratten mit einer anschließenden Erholungsphase von 5 Wochen erhielten die Versuchstiere 0 %, 1,25 %, 2,5 % und 5,0 % L-TRP *ad libitum* mit dem Futter. Es wurden keine toxikologischen Veränderungen bei klinischen Symptomen, Ophthalmologie, Urinanalyse, Hämatologie, Nekropsie, Organgewicht und Histopathologie zwischen Kontrollen und Ratten, die zusätzlich L-TRP erhielten, festgestellt. Körpergewicht und Nahrungsaufnahme waren während des gesamten Verabreichungszeitraums bei den männlichen Tieren der 2,5%-Gruppe und bei beiden Geschlechtern der 5,0%-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrolle. Da die in dieser Studie verwendete Grundnahrung 0,27 % eiweißhaltiges L-TRP enthielt, betrug der Anteil an L-TRP, bei dem keine unerwünschten Wirkungen beobachtet wurden, 1,52 % für männliche und 2,77 % für weibliche Tiere (mittlere L-TRP-Aufnahme insgesamt: 948 mg/kg KG pro Tag [männliche Tiere] bzw. 1.956 mg/kg KG pro Tag [weibliche Tiere]) (Shibui et al., 2018).

In Untersuchungen an trächtigen Goldhamstern wurden bei Gaben an 10 Trächtigkeitstagen (die durchschnittliche Trächtigkeitsdauer betrug 15 Tage) von 1,8 % und 3,7 % L-TRP im Futter (Proteingehalt 23 %) reduzierte Wurfgrößen, reduzierte Wurfgewichte und eine erhöhte Jungtier-Mortalität innerhalb der ersten Lebenswoche registriert. Angaben, welche L-TRP-Zufuhren pro kg KG in den einzelnen Versuchsgruppen erzielt wurden, gingen aus der Publikation nicht hervor (Meier und Wilson, 1983).

Bei Untersuchungen an Ratten wurden bei Gabe von 1,43 %, 2,85 % oder 7,12 % L-TRP im Futter über 20 Tage der Trächtigkeit keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl lebender Feten beobachtet, jedoch wurden bei Muttertieren der 7,12 %-Gruppe im Vergleich zu Kontrolltieren mit gleicher Futteraufnahme verminderte Gewichtszunahmen und verminderte Fetengewichte registriert (Funk et al., 1991).

Weibliche Nachkommen von weiblichen Ratten, die vom 15. bis 21. Trächtigkeitstag 200 mg L-TRP/kg KG erhielten (via Magensonde), wiesen im Erwachsenenalter bei einer Beobachtungsdauer von 665 Tagen eine erhöhte Inzidenz von Prolaktinomen (62 %) und Brustdrüsenadenomen (49 %) auf (Santana et al., 1999).

L-TRP als Arzneistoff

L-TRP wird in Deutschland als Arzneimittel zur Förderung der Schlafbereitschaft oder zur Erleichterung des Einschlafens bei Schlafstörungen in einer üblichen Dosierung von 1.000 mg pro Tag angewandt, die auf ärztliche Empfehlung auf 2.000 mg pro Tag gesteigert werden kann. Bezüglich eines Wirkmechanismus wird vermutet, dass orale L-TRP-Zufuhren (bei

²³ DHEW (1978) (U.S. Department of Health, Education, and Welfare). Bioassay of L-Tryptophan for Possible Carcinogenicity. DHEW Publication No (NIH) 78-1321, National Cancer Institute, Carcinogenesis, Technical Report Series. 71

²⁴ entspricht nach grober Schätzung einer Zufuhr von etwa 910 mg Tryptophan/kg Körpergewicht (EFSA, 2012)

bestimmten Zufuhrmengen) den L-TRP-Gehalt im Gehirn erhöhen und zu einer Steigerung der Serotoninbildung und -freisetzung führen können und hierdurch zu funktionellen Effekten, wie Verbesserung der Stimmung oder des Schlafs, beitragen können (Fernstrom, 2012). Als unerwünschte Wirkungen können Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, erhöhte Lichtempfindlichkeit sowie niedriger Blutdruck auftreten.

In der Fachinformation zu einem Arzneimittel, das als Monopräparat 500 mg L-TRP pro Tablette enthält, wird unter der Rubrik „Gegenanzeigen“ angegeben, dass das Arzneimittel nicht zusammen mit Antidepressiva aus der Gruppe der Monoaminoxidase-Hemmer und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen oder bei einem Dünndarmkarzinoid mit Herzschädigung (Hedinger-Syndrom) eingenommen werden darf. Im Hinblick auf Wechselwirkungen mit Arzneimitteln wird angegeben, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern (MOAI) und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern, z. B. Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin ein **Serotonin-Syndrom** mit Symptomen wie Verwirrtheit, Hypomanie, Hyperthermie, Myoklonie, Hyperreflexie, Tremor, Diarrhö und Blutdruckanstieg, in schweren Fällen mit Blutdruckabfall, Koma und Schock, auftreten kann. Diese Wechselwirkungen können auch für andere Hemmstoffe der Monoaminoxidase wie Selegilin, Procarbazin oder Furazolidon nicht ausgeschlossen werden. Zudem können die Wirkungen von trizyklischen Antidepressiva und Lithiumsalzen verstärkt und die Wirkung von Levodopa abgeschwächt werden.

Zudem wird angegeben, dass das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern kann, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

Laut Fachinformation darf das Arzneimittel bei schwangeren und stillenden Frauen nur nach strenger ärztlicher Indikationsstellung angewandt werden, da keine ausreichenden Daten für die Anwendung bei diesen Personengruppen vorliegen. Bei chronischem Gebrauch während der Schwangerschaft wurde eine Zunahme der Atembewegungen der Feten registriert. In tierexperimentellen Studien würde L-TRP keine teratogenen Wirkungen zeigen, es sei jedoch eine erhöhte Embryoletalität (bei Hamstern und Kaninchen) beobachtet worden.

L-TRP in NEM

Die Verabreichung von isoliertem L-TRP (und seines Metaboliten der ersten Stufe, 5-Hydroxytryptophan) wird seit langem auf einen möglichen klinischen Nutzen bei Depressionen oder Verbesserung der Schlafqualität bei Schlafstörungen sowie zur Steigerung der Serotonin-Synthese und -Freisetzung im Gehirn untersucht (Fernstrom, 2012; Bravo et al., 2013; Hartmann, 1982; Silber und Schmitt, 2010).

Als unerwünschte Wirkungen einer oralen Bolus-Gabe von 30 mg L-TRP/kg Körpergewicht (entspricht bei einer 70 kg schweren Person 2.100 mg) im Rahmen einer klinischen Studie wurden *Fatigue* (Cunliffe et al., 1998), bei einer Dosierung von 50 mg/kg KG Schläfrigkeit und Lethargie beschrieben (Yuwiler et al., 1981). Die Verabreichung einer einmaligen oralen Dosis von 5.000 mg L-TRP verursachte einen achtfachen Anstieg der Plasmakonzentration von L-TRP; Probanden berichteten von Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Übelkeit (2 von 5, Placebo: 0 von 5) (Greenwood et al., 1975). Bei höheren Dosierungen (75 und 100 mg/kg als intravenöse Infusion, n = 6) traten zudem Ungeschicklichkeit, mentale Schwäche und Lethargie auf (Greenwood et al., 1974).

In einer klinischen Studie mit L-TRP, in denen männlichen Probanden (n=12) die Aminosäure in einer Dosierung von 3.000 mg/Tag bis zu sechs Tage oral verabreicht wurde, berichteten die Probanden nicht von adversen Effekten (Benedict et al., 1983).

Bei Gabe von 3 × 1.000 mg L-TRP/Tag über 12 Tage an gesunde Probanden (n = 98) wurden gegenüber der Placebo-Gabe höhere Inzidenzen an Kopfschmerzen (3 versus 1), Benommenheit (4 versus 0) und Magenverstimmung (5 versus 2) sowie Schläfrigkeit (15 % versus 5 %) beobachtet, die jedoch als statistisch nicht signifikant angegeben wurden (Moskowitz et al., 2001).

Bei gesunden erwachsenen Frauen (n = 17) zeigten, basierend auf Parametern wie Nahrungsaufnahme, Körpergewicht, Blut- und Urin-Biomarkern, Aminosäurekonzentration in Blut und Urin und Stimmungsprofil, Aufnahme-Dosen von bis zu 5.000 mg L-TRP/Tag (98,4 mg/kg Körpergewicht/Tag) als NEM keine adversen Effekte (Hiratsuka et al., 2013).

Nach derzeitigem Stand der Forschung liegt bisher nur eine Interventionsstudie zur kombinierten Gabe von Melatonin und L-TRP in NEM vor. An der Pilot-Studie nahmen 34 Kinder, die unter chronischen Kopfschmerzen (mit und ohne Schlafstörungen) litten, teil. Sie nahmen über einen Zeitraum von zwei Monaten entweder ein Präparat ein, das 3 mg Melatonin, 60 mg L-TRP sowie 4,2 mg Vitamin B6 enthielt oder ein Präparat, das 3 mg Melatonin enthielt. In dieser Studie wurde die Wirkung einer Kombination aus Melatonin und Tryptophan zur Behandlung chronischer Kopfschmerzen bei Kindern untersucht; aus der Veröffentlichung geht nicht hervor, ob unerwünschte Effekte auftraten bzw. erfasst wurden (Bravaccio et al., 2020).

Die Mintel-Datenbank weist 10 Produktnennungen (unter 84 melatoninhaltigen NEM) in Deutschland aus, die als Inhaltsstoffe neben Melatonin auch L-TRP enthalten, in Dosierungen pro Tag von 150 mg bis 500 mg L-TRP (Zeitraum der Abfrage: 11/2016–11/2022).

Wie auch bei melatoninhaltigen NEM (s. dazu Kap. 3.2.2) wurden Qualitätsmängel bei L-TRP-haltigen NEM nachgewiesen. Diese enthielten beispielsweise Abbauprodukte von L-TRP, aber auch Melatonin oder Glucosamin; zumeist war der L-TRP-Gehalt geringer als auf dem Etikett deklariert und die Substanzfreisetzung aus dem jeweiligen Präparat gering (Stępień und Giebuftowicz, 2022)

Bewertungen von L-TRP als NEM durch wissenschaftliche Gremien bzw. andere Behörden

Das *UK Committee on the Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment* (COT) schlug im Jahr 2004 eine Höchstmenge von 220 mg/Tag für die Aufnahme von isoliertem L-TRP über NEM vor – basierend auf der mittleren therapeutischen Dosis von 2.228 mg L-TRP pro Tag, die als NOAEL betrachtet wurde, und unter Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 10. Das Gremium schlussfolgerte, dass eine Zufuhr von 220 mg L-TRP/Tag über NEM kein nennenswertes gesundheitliches Risiko darstellen würde, unter der Voraussetzung, dass das verwendete L-TRP den Spezifikationen des europäischen Arzneibuchs (*European Pharmacopoeia*) entspricht (COT, 2004).

In der Stellungnahme der *French Agency for Food Safety* (AFSSA)²⁵ aus dem Jahr 2009 wurde die von der COT vorgeschlagene Dosis von 220 mg/Tag als Grenzwert für die Aufnahme von

²⁵ Im Jahr 2010 entstand ANSES aus der Fusion von AFSSA und Afsset.

L-TRP in NEM, außer für Personen, die eine antidepressive Therapie erhalten, unterstützt (ANSES, 2009) und von der *Norwegian Scientific Committee for Food Safety* (VKM) in seiner Risikobewertung zu verschiedenen Aminosäuren im Jahr 2013 ebenfalls als vorläufiger Richtwert vorgeschlagen (VKM, 2013).

Es liegt zudem eine weitere Risikobewertung des VKM zu L-TRP mit Dosierungen von 250 mg/Tag, 300 mg/Tag und 450 mg/Tag in NEM aus dem Jahr 2016 vor (VKM, 2016). Das VKM kommt darin zu dem Schluss, dass L-TRP in NEM in den angegebenen Dosierungen ein Risiko für gesundheitliche Beeinträchtigungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern von 10 bis 14 Jahren darstellen könnte. Dabei wurde auch der vorläufige Richtwert von 220 mg/Tag als Vergleichswert herangezogen. Kinder unter 10 Jahren wurden bei dieser Bewertung nicht betrachtet.

Auf der Grundlage von Untersuchungen zur Urinausscheidung von L-Tryptophan und seiner Metabolite in Abhängigkeit vor der Zufuhr an isoliertem L-Tryptophan sowie auf Basis von Hinweisen auf eine dosisabhängige Sättigung bestimmter Eliminationsprozesse wurde auf dem 9. Workshop für junge gesunde Erwachsene ein *Upper Limit of Safe Intake* (ULSI)-Wert für Lebensmitteln zugesetztes L-TRP (hauptsächlich als NEM) von 4.500 mg/Tag vorgeschlagen. Die Empfehlung für einen ULSI-Wert beschränkten sich auf hochwertige aminosäurehaltige Produkte, die den Vorgaben der *United States Pharmacopeia* (USP) entsprechen (Cynober et al., 2016).

Fazit

L-TRP ist eine essenzielle Aminosäure und wird täglich mit der üblichen Ernährung aufgenommen. Jedoch bestehen bei der gesundheitlichen Bewertung einer isolierten L-TRP-Aufnahme als Supplement aufgrund von Kenntnislücken, insbesondere hinsichtlich gesundheitlicher Auswirkungen länger andauernder Zufuhren, deutliche Unsicherheiten. Eine erhöhte Aufnahme von isoliertem L-TRP beeinflusst die neuronale Serotoninsynthese positiv. Inwieweit die Gabe als Supplement zu einem Anstieg der Synthese und Sekretion von Melatonin in bzw. aus der Epiphyse des Menschen führt, ist nicht klar. Ergebnisse aus Tierstudien legen jedoch nahe, dass eine isolierte L-TRP-Gabe mit einem Anstieg der Melatonin-Produktion und -sekretion in der Epiphyse verbunden ist und auch die melatoninproduzierenden, enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts verstärkt Melatonin in die Zirkulation schleusen könnten.

Die Anzahl verfügbarer Studien, in denen adverse Effekte isolierter L-TRP-Gaben untersucht wurden, ist begrenzt und daher nicht aussagekräftig genug, um L-TRP-Dosierungen, bei der erste unerwünschte Wirkungen auftreten, zu bestimmen.

Bei bisherigen gesundheitlichen Bewertungen der isolierten Aminosäure L-TRP als NEM durch verschiedene wissenschaftliche Gremien wurde aufgrund einer unzureichenden Datenbasis für die Ableitung eines gesundheitsbasierten Richtwerts im Wesentlichen ein pragmatischer Ansatz gewählt. Für die tolerierbare maximale Aufnahme von L-TRP über NEM wurde von der COT ein vorläufiger Richtwert von 220 mg/Tag vorgeschlagen, der auch von der ANSES und dem VKM bisher bestätigt bzw. für die Risikobewertung herangezogen wurde.

Bei Anwendung der Aminosäure L-TRP als Arzneistoff in Dosierungen von 1.000–2.000 mg/Tag wurden Schwindel, Kopfschmerzen und Lichtempfindlichkeit als unerwünschte

Wirkungen beobachtet. Isolierte L-TRP-Zufuhren von 1.000–2.000 mg/Tag können die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr beeinträchtigen. Es fehlen zudem Erfahrungen über die Anwendung von L-TRP in der Langzeittherapie.

Reproduktionstoxikologische Befunde, die in einzelnen Tierstudien bei hohen L-TRP-Zufuhren dokumentiert wurden (verminderte Wurfgröße, verminderte Wurfgewichte, erhöhte Jungtiermortalität) einschließlich negativer Auswirkungen fetaler L-TRP-Expositionen im späteren Erwachsenenalter (erhöhte Inzidenz von Prolaktinomen und Brustdrüsenadenomen), sprechen dafür, schwangere und stillende Frauen von einer Anwendung L-tryptophanhaltiger NEM auszuschließen. Aufgrund mangelnder Daten ist eine gesundheitliche Bewertung isolierter L-TRP-Zufuhren bei Kindern und Jugendlichen nicht möglich.

Einige Studiendaten legen nahe, dass eine isolierte L-TRP-Gabe mit einem Anstieg der humanen Melatonin-Produktion und -sekretion verbunden sein könnte. Belastbare wissenschaftliche Daten fehlen aber bisher dazu.

Zudem ist festzustellen, dass Studien fehlen, in denen systematisch gesundheitliche Effekte von Kombinationen von isoliertem L-TRP und Melatonin im Vergleich zu den Einzelsubstanzen untersucht wurden. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand erlaubt die wissenschaftliche Datenlage keine abschließende Bewertung bzw. keine konkreten Aussagen zur kombinierten Wirkung von L-TRP und Melatonin als isolierte Substanzen in NEM.

Es ist allerdings aufgrund theoretischer Überlegungen denkbar, dass es unter einer kombinierten Gabe von isoliertem L-TRP und Melatonin als NEM – abhängig von der Dosiskombination – zu einer Verstärkung bestimmter Wirkungen, z. B. zu einer verstärkten schlaffördernden oder sedierenden Wirkung, kommen könnte. Auch aufgrund von Überlappungen im Nebenwirkungsprofil (z. B. in Bezug auf das Auftreten von Kopfschmerzen) kann angenommen werden, dass eine Kombination beider Substanzen ein Risiko für eine Erhöhung oder Verstärkung unerwünschter Wirkungen bergen könnte.

3.2.2 Gesundheitsbedenkliche Beistoffe und Melatonin-Gehalte in melatoninhaltigen NEM

Eine kanadische Studie testete im Jahr 2017 eine Anzahl von 31 verschiedenen, kommerziell freiverkäuflich erhältlichen melatoninhaltigen Produkten (Flüssigkeiten, Tabletten oder Kapseln) aus Lebensmittelgeschäften und Apotheken auf deren Gehalt an Melatonin und Serotonin. Zum einen wurden hohe Schwankungen bezüglich des auf der Verpackung angegebenen und tatsächlichen Gehalts an Melatonin in den einzelnen Produkten gefunden (-83 % bis +478 %). Auch bzgl. einzelner Produkte zeigten sich Schwankungen von bis zu 465 % zwischen verschiedenen Chargen-Nummern. Insgesamt über- oder unterschritten 71 % der untersuchten Produkte eine 10 % Schwankungsbreite des auf der Verpackung angegebenen Melatonin-Gehaltes. Die höchsten Abweichungen wurden dabei in weichen Kautabletten/Gummidrops gefunden. Zum anderen konnte in 8 von 31 Produkten (26 %) Serotonin in Mengen zwischen 1 und 75 µg nachgewiesen werden, was nicht auf der Verpackung deklariert war (Erland und Saxena, 2017; Grigg-Damberger und Ianakieva, 2017).

Zudem bewertete eine im Jahr 2022 durchgeführte US-amerikanische Studie die tatsächlich gemessenen Mengen an Melatonin und Cannabidiol (CBD) im Vergleich zu den auf ihren Etiketten angegebenen Mengen von 25 NEM-Produkten (davon 5 Produkte, die sowohl

Melatonin als auch CBD enthielten), die in den USA in der Darreichungsform als Gummidrops vermarktet wurden. Von den 25 Produkten konnte in einem Produkt kein Melatonin nachgewiesen werden; die übrigen untersuchten Produkte enthielten Melatonin in einem Konzentrationsbereich zwischen 1,3 mg und 13,1 mg Melatonin pro Portionsgröße (deklariert waren 1,0 mg bis 10 mg). Bei melatoninhaltigen Produkten lagen die Werte der gemessenen Melatonin-Konzentrationen im Bereich von 74 % bis 347 % der deklarierten Melatonin-Konzentrationswerte (Cohen et al., 2023).

Auch wenn die Ergebnisse der Studien nicht automatisch auf in Deutschland erhältliche melatoninhaltige NEM übertragbar sind, so geben die Daten Anlass zur Vorsicht in Hinblick darauf, dass NEM nicht denselben qualitativen Standards unterliegen wie Arzneimittel.

3.2.3 Andere Darreichungsform von Melatonin in Form angereicherter Lebensmittel

Außer NEM sind auf dem deutschen Markt auch bestimmte Lebensmittel im Handel, die mit Melatonin angereichert sind. Angereicherte Lebensmittel sind Lebensmittel, denen bestimmte Nährstoffe oder sonstige Stoffe mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung zugesetzt wurden, so dass die Mengen dieser Stoffe deutlich über denen liegen, die natürlicherweise in dem jeweiligen Lebensmittel vorkommen.

Auf Basis einer kursorisch durchgeführten Internetrecherche hat das BfR Produkte der Kategorie Tee sowie Getränke identifiziert, die Melatonin enthielten, mit Dosierungen von 1 bis 1,5 mg pro Portion. Auch in diesen Produkten sind weitere Substanzen wie Lavendel, Baldrian, Passionsblume, Hopfen, Melisse oder Tryptophan zu finden, denen schlaffördernde Wirkungen zugeschrieben werden. Aufgrund möglicher Kombinationswirkungen (z. B. verstärkte schlaffördernde, sedierende Wirkung) dieser Substanzen mit Melatonin gibt auch dies Anlass zur Vorsicht (siehe 3.2.1).

3.2.4 Bewertung von Melatonin als neuartiges Lebensmittel

Im Rahmen der Verordnung (EU) 2015/2283 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. November über neuartige Lebensmittel wurde im Jahre 2020 ein Antrag nach Artikel 10(1) für den Zusatz von synthetischem Melatonin in Milch gestellt (entsprechend einer Tagesdosis von 1 mg Melatonin). Die EFSA wurde von der Europäischen Kommission daraufhin gebeten, eine wissenschaftliche Stellungnahme zu Melatonin als neuartiges Lebensmittel zu erarbeiten (*Request for a scientific opinion on melatonin as a novel food*, NF 2020/1705; EFSA-Q-2020-00379).²⁶ Über das OpenEFSA Portal ist hingegen inzwischen ersichtlich, dass der Antrag am 02.08.2021 vom Antragsteller zurückgezogen wurde.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Nahrungsergänzungsmittel:

Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln

https://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_nahrungsergaenzungsmitteln-10885.html

²⁶ Information zu dem Mandat ist unter dem folgenden Link zu finden:
<https://open.efsa.europa.eu/questions/EFSA-Q-2020-00379>

BfR-Presseinformation: Pillen und Pulver: Rund ein Drittel der Bevölkerung nimmt jede Woche Vitamine über Nahrungsergänzungsmittel ein
https://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2022/05/pillen_und_pulver_rund_ein_drittel_der_bevoelkerung_nimmt_jede_woche_vitamine_ueber_nahrungs_ergaenzungsmittel_ein-291814.html

4 Referenzen

Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK (2018). Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 103: 1155-1162.

AECOSAN (2014). Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition (AECOSAN) on the conditions of use of certain substances to be used in food supplements-3: Reference number: AECOSAN- 2014-002. Melatonin. Available online:
https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluacion_riesgos/informes_cc_ingles/FOOD_SUPPLEMENTS-3.pdf ; letzter Zugriff am: 23.06.2021.

AFMPS (2020). Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Avis sur l'usage de la Mélatonine dans les compléments alimentaires. Available online:
https://www.afmps.be/fr/humain/produits_particuliers/Zone_grise/avis_sur_lusage_de_la_melatonine_dans_les_complements ; letzter Zugriff am: 23.06.2021.

Albert PR, Benkelfat C, Descarries L (2012). The neurobiology of depression--revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 367: 2378-2381.

Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, Bekkelund SI (2010). Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. Neurology. 75: 1527-1532.

Anderson RA, Lincoln GA, Wu FC (1993). Melatonin potentiates testosterone-induced suppression of luteinizing hormone secretion in normal men. Hum Reprod. 8: 1819-1822.

ANSES (2009). Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES): Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi de tryptophane à hauteur de 1000 mg dans les compléments alimentaires.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2009sa0057.pdf>

ANSES (2018). OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with the consumption of food supplements containing melatonin. Request No 2016-SA-0209. Available online:
<https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2016SA0209EN.pdf> ; letzter Zugriff am: 24.06.2021.

Appleton RE, Jones AP, Gamble C, Williamson PR, Wiggs L, Montgomery P, Sutcliffe A, Barker C, Gringras P (2012). The use of MELatonin in children with neurodevelopmental disorders

and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health Technol Assess.* 16: i-239.

Arangino S, Cagnacci A, Angiolucci M, Vacca AM, Longu G, Volpe A, Melis GB (1999). Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. *Am J Cardiol.* 83: 1417-1419.

Ardura J, Gutierrez R, Andres J, Agapito T (2003). Emergence and evolution of the circadian rhythm of melatonin in children. *Horm Res.* 59: 66-72.

Arendt J (2007). Aaron Lerner, who discovered melatonin. *J Pineal Res.* 43: 106-107.

Arendt J, Deacon S, English J, Hampton S, Morgan L (1995). Melatonin and adjustment to phase shift. *J Sleep Res.* 4: 74-79.

Atkinson G, Jones H, Edwards BJ, Waterhouse JM (2005). Effects of daytime ingestion of melatonin on short-term athletic performance. *Ergonomics.* 48: 1512-1522.

Attenburrow ME, Cowen PJ, Sharpley AL (1996). Low dose melatonin improves sleep in healthy middle-aged subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 126: 179-181.

Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, Bulian D, Ilyia E (2001). Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study. *Exp Gerontol.* 36: 297-310.

Benedict CR, Anderson GH, Sole MJ (1983). The influence of oral tyrosine and tryptophan feeding on plasma catecholamines in man. *Am J Clin Nutr.* 38: 429-435.

Besag FMC, Vasey MJ, Lao KSJ, Wong ICK (2019). Adverse Events Associated with Melatonin for the Treatment of Primary or Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 33: 1167-1186.

Bishop-Freeman SC, Young KA, Labay LM, Beuhler MC, Hudson JS (2022). Melatonin Supplementation in Undetermined Pediatric Deaths. *J Anal Toxicol.* 46: 808-816.

Bjorvatn B, Stangenes K, Oyane N, Forberg K, Lowden A, Holsten F, Akerstedt T (2007). Randomized placebo-controlled field study of the effects of bright light and melatonin in adaptation to night work. *Scand J Work Environ Health.* 33: 204-214.

Bliddal M, Kildegaard H, Rasmussen L, Ernst M, Jennum PJ, Mogensen SH, Pottegård A, Wesselhoeft R (2022). Melatonin use among children, adolescents, and young adults: a Danish nationwide drug utilization study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.*

Boafo A, Greenham S, Alenezi S, Robillard R, Pajer K, Tavakoli P, De Koninck J (2019). Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. *Nat Sci Sleep.* 11: 1-10.

Braam W, Keijzer H, Struijker Boudier H, Didden R, Smits M, Curfs L (2013). CYP1A2 polymorphisms in slow melatonin metabolisers: a possible relationship with autism spectrum disorder? *J Intellect Disabil Res.* 57: 993-1000.

Bravaccio C, Terrone G, Rizzo R, Gulisano M, Tosi M, Curatolo P, Emberti Gialloreti L (2020). Use of nutritional supplements based on melatonin, tryptophan and vitamin B6 (Melamil

Tripto®) in children with primary chronic headache, with or without sleep disorders: a pilot study. *Minerva Pediatr.* 72: 30-36.

Bravo R, Matito S, Cubero J, Paredes SD, Franco L, Rivero M, Rodríguez AB, Barriga C (2013). Tryptophan-enriched cereal intake improves nocturnal sleep, melatonin, serotonin, and total antioxidant capacity levels and mood in elderly humans. *Age (Dordr).* 35: 1277-1285.

Brigo F, Igwe SC, Del Felice A (2016). Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016: Cd006967.

Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, Braam W, Cortese S, Moavero R, Parisi P, Smits M, Van der Heijden K, Curatolo P (2015). Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 19: 122-133.

Bubenik GA (2002). Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci.* 47: 2336-2348.

Burgess HJ, Revell VL, Eastman CI (2008). A three pulse phase response curve to three milligrams of melatonin in humans. *J Physiol.* 586: 639-647.

Caba-Flores MD, Ramos-Ligonio A, Camacho-Morales A, Martínez-Valenzuela C, Viveros-Contreras R, Caba M (2022). Breast Milk and the Importance of Chrononutrition. *Front Nutr.* 9: 867507.

Cagnacci A, Elliott JA, Yen SS (1991). Amplification of pulsatile LH secretion by exogenous melatonin in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 73: 210-212.

Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, Maschio E, Melis GB (1998). Influences of melatonin administration on the circulation of women. *Am J Physiol.* 274: R335-R338.

Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, Melis GB, Tarquini R, Renzi A, Volpe A (2000). Different circulatory response to melatonin in postmenopausal women without and with hormone replacement therapy. *J Pineal Res.* 29: 152-158.

Cagnacci A, Arangino S, Renzi A, Paoletti AM, Melis GB, Cagnacci P, Volpe A (2001). Influence of melatonin administration on glucose tolerance and insulin sensitivity of postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 54: 339-346.

Cagnacci A, Cannoletta M, Renzi A, Baldassari F, Arangino S, Volpe A (2005). Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women. *Am J Hypertens.* 18: 1614-1618.

Calvo JR, Guerrero JM, Osuna C, Molinero P, Carrillo-Vico A (2002). Melatonin triggers Crohn's disease symptoms. *J Pineal Res.* 32: 277-278.

Carr R, Wasdell MB, Hamilton D, Weiss MD, Freeman RD, Tai J, Rietveld WJ, Jan JE (2007). Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res.* 43: 351-359.

Cavallo A, Ris MD, Succop P, Jaskiewicz J (2005). Melatonin treatment of pediatric residents for adaptation to night shift work. *Ambul Pediatr.* 5: 172-177.

Choi D (2019). Effects of Dietary Supplement Containing Melatonin on Reproductive Activity in Male Golden Hamsters. *Dev Reprod.* 23: 101-110.

- Claustrat B, Brun J, David M, Sassolas G, Chazot G (1992). Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. *Biol Psychiatry*. 32: 705-711.
- Claustrat B, Brun J, Chazot G (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 9: 11-24.
- Claustrat B, Leston J (2015). Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 61: 77-84.
- Cohen PA, Avula B, Wang YH, Katragunta K, Khan I (2023). Quantity of Melatonin and CBD in Melatonin Gummies Sold in the US. *Jama*. 329: 1401-1402.
- Coppola G, Iervolino G, Mastrosimone M, La Torre G, Rui F, Pascotto A (2004). 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 Dev*. 26: 373-376.
- Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D (2012). Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res*. 21: 700-709.
- COT (2004). Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COT): COT Statement on Tryptophan and the Eosinophila-Myalgia Syndrome. <https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/cot/cotsection.pdf>
- Cowan AE, Tooze JA, Gahche JJ, Eicher-Miller HA, Guenther PM, Dwyer JT, Potischman N, Bhadra A, Carroll RJ, Bailey RL (2022). Trends in Overall and Micronutrient-Containing Dietary Supplement Use in US Adults and Children, NHANES 2007–2018. *The Journal of Nutrition*.
- Cubero J, Valero V, Sánchez J, Rivero M, Parvez H, Rodríguez AB, Barriga C (2005). The circadian rhythm of tryptophan in breast milk affects the rhythms of 6-sulfatoxymelatonin and sleep in newborn. *Neuro Endocrinol Lett*. 26: 657-661.
- Cunliffe A, Obeid OA, Powell-Tuck J (1998). A placebo controlled investigation of the effects of tryptophan or placebo on subjective and objective measures of fatigue. *Eur J Clin Nutr*. 52: 425-430.
- Cynober L, Bier DM, Kadowaki M, Morris SM, Jr., Elango R, Smriga M (2016). Proposals for Upper Limits of Safe Intake for Arginine and Tryptophan in Young Adults and an Upper Limit of Safe Intake for Leucine in the Elderly. *J Nutr*. 146: 2652s-2654s.
- Dashti HS, Vetter C, Lane JM, Smith MC, Wood AR, Weedon MN, Rutter MK, Garaulet M, Scheer F, Saxena R (2020). Assessment of MTNR1B Type 2 Diabetes Genetic Risk Modification by Shift Work and Morningness-Eveningness Preference in the UK Biobank. *Diabetes*. 69: 259-266.
- Deacon S, Arendt J (1995). Melatonin-induced temperature suppression and its acute phase-shifting effects correlate in a dose-dependent manner in humans. *Brain Res*. 688: 77-85.
- Doherty R, Madigan S, Warrington G, Ellis J (2019). Sleep and Nutrition Interactions: Implications for Athletes. *Nutrients*. 11.

Dollins AB, Lynch HJ, Wurtman RJ, Deng MH, Kischka KU, Gleason RE, Lieberman HR (1993). Effect of pharmacological daytime doses of melatonin on human mood and performance. *Psychopharmacology (Berl)*. 112: 490-496.

Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Deng MH (1994). Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 91: 1824-1828.

Dubbels R, Reiter RJ, Klenke E, Goebel A, Schnakenberg E, Ehlers C, Schiwara HW, Schloot W (1995). Melatonin in edible plants identified by radioimmunoassay and by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. *J Pineal Res*. 18: 28-31.

Eckerberg B, Lowden A, Nagai R, Akerstedt T (2012). Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiol Int*. 29: 1239-1248.

Edwards BJ, Atkinson G, Waterhouse J, Reilly T, Godfrey R, Budgett R (2000). Use of melatonin in recovery from jet-lag following an eastward flight across 10 time-zones. *Ergonomics*. 43: 1501-1513.

EFSA (2010). EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to melatonin and alleviation of subjective feelings of jet lag (ID 1953), and reduction of sleep onset latency, and improvement of sleep quality (ID 1953) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2010; 8(2):1467, 14 pp. doi:10.2903/j.efsa.2010.1467.

EFSA (2011). EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to melatonin and reduction of sleep onset latency (ID 1698, 1780, 4080) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011;9(6):2241. [16 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2011.2241.

EFSA (2012). Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA Journal*. 10: 2579.

EFSA (2013). EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Scientific opinion on the safety and efficacy of L-tryptophan produced by *Escherichia coli* (FERM BP-11200) for all animal species based on a dossier submitted by Ajinomoto Eurolysine SAS. *EFSA Journal*. 11: 3368.

EFSA (2015). EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Scientific Opinion on the safety and efficacy of L-tryptophan produced by *Escherichia coli* CGMCC 7.59 for all animal species based on a dossier submitted by HELM AG on behalf of Meihua Holdings Co. Ltd. *EFSA Journal* 2015; 13(2):4015, 17 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4015 .

Ekmekcioglu C (2006). Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother*. 60: 97-108.

Elkhayat HA, Hassanein SM, Tomoum HY, Abd-Elhamid IA, Asaad T, Elwakkad AS (2010). Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol*. 42: 249-254.

EMA (2007). European Medicines Agency. Assessment Report for *Circadin*. International Nonproprietary Name: melatonin; Procedure No. EMEA/H/C/695. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/circadin-epar-scientific-discussion_en.pdf.

EMA (2018). European Medicines Agency. Assessment report for *Slenyto*. International non-proprietary name: melatonin; Procedure No. EMEA/H/C/004425/0000. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/slenyto-epar-public-assessment-report_en.pdf.

EMA (2021a). European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Product information. *Circadin* - EMEA/H/C/000695 - IA/0066. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/circadin-epar-product-information_en.pdf ; inkl. Annex I: Summary of product characteristics; Annex IIIB: Package leaflet

EMA (2021b). European Medicines Agency. Slenyto: European Public Assessment Report - Product information. EMEA/H/C/004425 - II/0017. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_en.pdf.

EMA (2022). European Medicines Agency. Neurim: European Public Assessment Report - Product information. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/melatonin-neurim-epar-product-information_en.pdf

Erden S (2019). Hypothermia Associated With Melatonin Ingestion in a Child With Autism. *Clin Neuropharmacol.* 42: 179-180.

Erland LA, Saxena PK (2017). Melatonin Natural Health Products and Supplements: Presence of Serotonin and Significant Variability of Melatonin Content. *J Clin Sleep Med.* 13: 275-281.

Esteban S, Nicolaus C, Garmundi A, Rial RV, Rodríguez AB, Ortega E, Ibars CB (2004). Effect of orally administered L-tryptophan on serotonin, melatonin, and the innate immune response in the rat. *Mol Cell Biochem.* 267: 39-46.

Fallah R, Shoroki FF, Ferdosian F (2015). Safety and efficacy of melatonin in pediatric migraine prophylaxis. *Curr Drug Saf.* 10: 132-135.

Fauteck J, Schmidt H, Lerchl A, Kurlermann G, Wittkowski W (1999). Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept.* 8: 105-110.

Fernando S, Wallace EM, Vollenhoven B, Lolatgis N, Hope N, Wong M, Lawrence M, Lawrence A, Russell C, Leong K, Thomas P, Rombauts L (2018). Melatonin in Assisted Reproductive Technology: A Pilot Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 9: 545.

Fernstrom JD, Wurtman RJ (1971). Brain serotonin content: increase following ingestion of carbohydrate diet. *Science.* 174: 1023-1025.

Fernstrom JD, Wurtman RJ (1972). Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science.* 178: 414-416.

Fernstrom JD (1983). Role of precursor availability in control of monoamine biosynthesis in brain. *Physiol Rev.* 63: 484-546.

- Fernstrom JD (2012). Effects and side effects associated with the non-nutritional use of tryptophan by humans. *J Nutr.* 142: 2236s-2244s.
- Fernstrom JD (2016). A Perspective on the Safety of Supplemental Tryptophan Based on Its Metabolic Fates. *J Nutr.* 146: 2601s-2608s.
- Foley HM, Steel AE (2019). Adverse events associated with oral administration of melatonin: A critical systematic review of clinical evidence. *Complement Ther Med.* 42: 65-81.
- Forsling ML, Wheeler MJ, Williams AJ (1999). The effect of melatonin administration on pituitary hormone secretion in man. *Clin Endocrinol (Oxf).* 51: 637-642.
- Fournier I, Ploye F, Cottet-Emard JM, Brun J, Claustrat B (2002). Folate deficiency alters melatonin secretion in rats. *J Nutr.* 132: 2781-2784.
- Fourtillan JB, Brisson AM, Gobin P, Ingrand I, Decourt JP, Girault J (2000). Bioavailability of melatonin in humans after day-time administration of D(7) melatonin. *Biopharm Drug Dispos.* 21: 15-22.
- Frisher M, Gibbons N, Bashford J, Chapman S, Weich S (2016). Melatonin, hypnotics and their association with fracture: a matched cohort study. *Age Ageing.* 45: 801-806.
- Funk DN, Worthington-Roberts B, Fantel A (1991). Impact of supplemental lysine or tryptophan on pregnancy course and outcome in rats. *Nutrition Research.* 11: 501-512.
- Garaulet M, Gómez-Abellán P, Rubio-Sastre P, Madrid JA, Saxena R, Scheer FA (2015). Common type 2 diabetes risk variant in MTNR1B worsens the deleterious effect of melatonin on glucose tolerance in humans. *Metabolism.* 64: 1650-1657.
- Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J, Matas Z, Laudon M, Zisapel N (2011). Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 4: 307-313.
- Garofoli F, Franco V, Accorsi P, Albertini R, Angelini M, Asteggiano C, Aversa S, Ballante E, Borgatti R, Cabini RF, Caporali C, Chiapparini L, Cociglio S, Fazzi E, Longo S, Malerba L, Materia V, Mazzocchi L, Naboni C, Palmisani M, Pichiecchio A, Pinelli L, Pisoni C, Preda L, Riboli A, Risso FM, Rizzo V, Rognone E, Simoncelli AM, Villani P, Tzialla C, Ghirardello S, Orcesi S (2024). Fate of melatonin orally administered in preterm newborns: Antioxidant performance and basis for neuroprotection. *J Pineal Res.* 76: e12932.
- Garrido M, Paredes SD, Cubero J, Lozano M, Toribio-Delgado AF, Muñoz JL, Reiter RJ, Barriga C, Rodríguez AB (2010). Jerte Valley cherry-enriched diets improve nocturnal rest and increase 6-sulfatoxymelatonin and total antioxidant capacity in the urine of middle-aged and elderly humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 65: 909-914.
- Gelfand AA, Ross AC, Irwin SL, Greene KA, Qubty WF, Allen IE (2020). Melatonin for Acute Treatment of Migraine in Children and Adolescents: A Pilot Randomized Trial. *Headache.* 60: 1712-1721.
- Ghattassi K, Graja A, Hammouda O, Chtourou H, Boudhina N, Chaouachi A, Souissi N (2014). Effect of nocturnal melatonin ingestion on short-term anaerobic performance in soccer players. *Biol Rhythm Res.* 45: 885-893.

- Ghattassi K, Hammouda O, Graja A, Boudhina N, Chtourou H, Hadhri S, Driss T, Souissi N (2016). Morning melatonin ingestion and diurnal variation of short-term maximal performances in soccer players. *Physiol Int.* 103: 94-104.
- Gibson EL (2018). Tryptophan supplementation and serotonin function: genetic variations in behavioural effects. *Proc Nutr Soc.* 77: 174-188.
- Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF (2016). Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 87: 1127-1132.
- Gooneratne NS, Edwards AY, Zhou C, Cuellar N, Grandner MA, Barrett JS (2012). Melatonin pharmacokinetics following two different oral surge-sustained release doses in older adults. *J Pineal Res.* 52: 437-445.
- Gostner JM, Geisler S, Stonig M, Mair L, Sperner-Unterweger B, Fuchs D (2020). Tryptophan Metabolism and Related Pathways in Psychoneuroimmunology: The Impact of Nutrition and Lifestyle. *Neuropsychobiology.* 79: 89-99.
- Graw P, Werth E, Kräuchi K, Gutzwiller F, Cajochen C, Wirz-Justice A (2001). Early morning melatonin administration impairs psychomotor vigilance. In *Behav Brain Res*, pp. 167-172.
- Greenwood MH, Friedel J, Bond AJ, Curzon G, Lader MH (1974). The acute effects of intravenous infusion of L-tryptophan in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 16: 455-464.
- Greenwood MH, Lader MH, Kantameneni BD, Curzon G (1975). The acute effects of oral (–)-tryptophan in human subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2: 165-172.
- Grigg-Damberger MM, Ianakieva D (2017). Poor Quality Control of Over-the-Counter Melatonin: What They Say Is Often Not What You Get. *J Clin Sleep Med.* 13: 163-165.
- Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, Montgomery P, Whitehouse WP, Choonara I, Allport T, Edmond A, Appleton R (2012). Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ.* 345: e6664.
- Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL (2017). Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 56: 948-957.e944.
- Gross B, Ronen N, Honigman S, Livne E (1999). Tryptophan toxicity--time and dose response in rats. *Adv Exp Med Biol.* 467: 507-516.
- Grossman E, Laudon M, Yalcin R, Zengil H, Peleg E, Sharabi Y, Kamari Y, Shen-Orr Z, Zisapel N (2006). Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med.* 119: 898-902.
- Haider S, Khaliq S, Ahmed SP, Haleem DJ (2006). Long-term tryptophan administration enhances cognitive performance and increases 5HT metabolism in the hippocampus of female rats. *Amino Acids.* 31: 421-425.
- Hajak G, Huether G, Blanke J, Blömer M, Freyer C, Poeggeler B, Reimer A, Rodenbeck A, Schulz-Varzegi M, Rüther E (1991). The influence of intravenous L-tryptophan on plasma melatonin and sleep in men. *Pharmacopsychiatry.* 24: 17-20.

- Hardeland R, Poeggeler B (2003). Non-vertebrate melatonin. *J Pineal Res.* 34: 233-241.
- Harpsøe NG, Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J (2015). Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 71: 901-909.
- Hartmann E (1982). Effects of L-tryptophan on sleepiness and on sleep. *J Psychiatr Res.* 17: 107-113.
- Hartstein LE, Garrison MM, Lewin D, Boergers J, LeBourgeois MK (2024). Characteristics of Melatonin Use Among US Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 178: 91-93.
- Härtter S, Grözinger M, Weigmann H, Röschke J, Hiemke C (2000). Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine coadministration. *Clin Pharmacol Ther.* 67: 1-6.
- Hattori A, Migitaka H, Iigo M, Itoh M, Yamamoto K, Ohtani-Kaneko R, Hara M, Suzuki T, Reiter RJ (1995). Identification of melatonin in plants and its effects on plasma melatonin levels and binding to melatonin receptors in vertebrates. *Biochem Mol Biol Int.* 35: 627-634.
- Health Canada (2015). Summary Safety Review - MELATONIN (N-acetyl-5-methoxytryptamine) - Review of the Safety of Melatonin in Children and Adolescents. Available online: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-melatonin-acetyl-methoxytryptamine-review-safety-melatonin-children-adolescents.html> ; letzter Zugriff am: 22.06.2021.
- Health Canada (2018). Monograph: Melatonin - Oral. Available online: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/monoReq.do?id=136>; letzter Zugriff am: 22.06.2021.
- Herxheimer A, Petrie KJ (2002). Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*: Cd001520.
- Hill RN, Crisp TM, Hurley PM, Rosenthal SL, Singh DV (1998). Risk assessment of thyroid follicular cell tumors. *Environ Health Perspect.* 106: 447-457.
- Hiratsuka C, Fukuwatari T, Sano M, Saito K, Sasaki S, Shibata K (2013). Supplementing healthy women with up to 5.0 g/d of L-tryptophan has no adverse effects. *J Nutr.* 143: 859-866.
- Hobson SR, Gurusinghe S, Lim R, Alers NO, Miller SL, Kingdom JC, Wallace EM (2018). Melatonin improves endothelial function in vitro and prolongs pregnancy in women with early-onset preeclampsia. *J Pineal Res.* 65: e12508.
- Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG (2009). Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res.* 47: 1-7.
- Höglund E, Øverli Ø, Winberg S (2019). Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 10: 158.
- Hong YG, Riegler JL (1997). Is melatonin associated with the development of autoimmune hepatitis? *J Clin Gastroenterol.* 25: 376-378.
- Howatson G, Bell PG, Tallent J, Middleton B, McHugh MP, Ellis J (2012). Effect of tart cherry juice (*Prunus cerasus*) on melatonin levels and enhanced sleep quality. *Eur J Nutr.* 51: 909-916.

Huether G (1993). The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. *Experientia*. 49: 665-670.

Hughes RJ, Badia P (1997). Sleep-Promoting and Hypothermic Effects of Daytime Melatonin Administration in Humans. *Sleep*. 20: 124-131.

Iavarone S, Massoud M, Di Felice G, Pulcinelli F, Rapini N, Luciani M (2023). Antiplatelet Effect of Melatonin through Breastfeeding: A Pediatric Case Report. *Children (Basel)*. 10.

IGJ (2019). Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). Brief aankondiging intensivering toezichtactiviteiten t.a.v. melatonineproducten. Available online: <https://www.igj.nl/publicaties/vragen-en-antwoorden/veelgestelde-vragen-over-melatonine> ; letzter Zugriff am: 23.06.2021.

Illnerová H, Buresová M, Presl J (1993). Melatonin rhythm in human milk. *J Clin Endocrinol Metab*. 77: 838-841.

IOM (2005). Appendix F: Melatonin: Prototype Monograph Summary. In *Dietary Supplements: A Framework for Evaluating Safety*, Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Food and Nutrition Board, Board on Life Sciences, ed. (Washington (DC): National Academies Press, US), pp. 367-371.

Italianer MF, Naninck EFG, Roelants JA, van der Horst GTJ, Reiss IKM, Goudoever JBV, Joosten KFM, Chaves I, Vermeulen MJ (2020). Circadian Variation in Human Milk Composition, a Systematic Review. *Nutrients*. 12: 2328.

Jahnke G, Marr M, Myers C, Wilson R, Travlos G, Price C (1999). Maternal and developmental toxicity evaluation of melatonin administered orally to pregnant Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci*. 50: 271-279.

Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, Beebe DW, Holland K, Byars AW, Glauser TA (2015). Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep Med*. 16: 637-644.

Jan JE, Connolly MB, Hamilton D, Freeman RD, Laudon M (1999). Melatonin treatment of non-epileptic myoclonus in children. *Dev Med Child Neurol*. 41: 255-259.

Jeon GH, Kim HJ, Park J, Lee SH, Cheon YP, Choi D (2020). The Effects of Daily Melatonin Gavage on Reproductive Activity in the Male Syrian Hamsters. *Dev Reprod*. 24: 263-276.

Kampmann U, Lauritzen ES, Grarup N, Jessen N, Hansen T, Møller N, Støyr J (2021). Acute metabolic effects of melatonin-A randomized crossover study in healthy young men. *J Pineal Res*. 70: e12706.

Kennaway DJ (2015). Potential safety issues in the use of the hormone melatonin in paediatrics. *J Paediatr Child Health*. 51: 584-589.

Kennaway DJ, Stamp GE, Goble FC (1992). Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab*. 75: 367-369.

Khezri MB, Reihany MD, Ghaleh TD, Mohammadi N (2019). Effect of Melatonin on Blood Loss After Cesarean Section: A Prospective Randomized Double-Blind Trial. *J Obstet Gynaecol India*. 69: 436-443.

Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, Li Q, Shoemaker BA, Thiessen PA, Yu B, Zaslavsky L, Zhang J, Bolton EE (2021). PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Res.* 49: D1388-d1395.

Kimland EE, Bardage C, Collin J, Järleborg A, Ljung R, Iliadou AN (2021). Pediatric use of prescribed melatonin in Sweden 2006-2017: a register-based study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 30: 1339-1350.

Klupińska G, Poplawski T, Drzewoski J, Harasiuk A, Reiter RJ, Blasiak J, Chojnacki J (2007). Therapeutic effect of melatonin in patients with functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol.* 41: 270-274.

Kocadağlı T, Yılmaz C, Gökmen V (2014). Determination of melatonin and its isomer in foods by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Food Chem.* 153: 151-156.

Kripke DF, Kline LE, Shadan FF, Dawson A, Poceta JS, Elliott JA (2006). Melatonin effects on luteinizing hormone in postmenopausal women: a pilot clinical trial NCT00288262. *BMC Womens Health.* 6: 8.

Kroon LA (2007). Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm.* 64: 1917-1921.

Kuehn BM (2022). Young Children Increasingly Ingest Melatonin, With Serious Outcomes. *Jama.* 328: 123.

Lachenmeier DW, Steffen C, el-Atma O, Maixner S, Löbell-Behrends S, Kohl-Himmelseher M (2012). What is a food and what is a medicinal product in the European Union? Use of the benchmark dose (BMD) methodology to define a threshold for "pharmacological action". *Regul Toxicol Pharmacol.* 64: 286-295.

Lalanne S, Fougere-Leurent C, Anderson GM, Schroder CM, Nir T, Chokron S, Delorme R, Claustat B, Bellissant E, Kermarrec S, Franco P, Denis L, Tordjman S (2021). Melatonin: From Pharmacokinetics to Clinical Use in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci.* 22.

Lee EK, Poon P, Yu CP, Lee VW, Chung VC, Wong SY (2022). Controlled-release oral melatonin supplementation for hypertension and nocturnal hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 24: 529-535.

Lelak K, Vohra V, Neuman MI, Toce MS, Sethuraman U (2022). Pediatric Melatonin Ingestions - United States, 2012-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 71: 725-729.

Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W (1958). Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *Journal of the American Chemical Society.* 80: 2587-2587.

Lieberman HR, Agarwal S, Fulgoni VL, 3rd (2016). Tryptophan Intake in the US Adult Population Is Not Related to Liver or Kidney Function but Is Associated with Depression and Sleep Outcomes. *J Nutr.* 146: 2609s-2615s.

Lieberman HR, Waldhauser F, Garfield G, Lynch HJ, Wurtman RJ (1984). Effects of melatonin on human mood and performance. *Brain Res.* 323: 201-207.

Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Shochat T, Herer P, Lavie P (1999). Melatonin administered in the afternoon decreases next-day luteinizing hormone levels in men: lack of antagonism by flumazenil. *J Mol Neurosci.* 12: 75-80.

- Luboshitzky R, Levi M, Shen-Orr Z, Blumenfeld Z, Herer P, Lavie P (2000). Long-term melatonin administration does not alter pituitary-gonadal hormone secretion in normal men. *Hum Reprod.* 15: 60-65.
- Lucki I (1998). The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry.* 44: 151-162.
- Lui MFG, Chow HKD, Wong WMK, Tsang WNW (2018). Melatonin Affects Postural Control in Community-Dwelling Older Adults While Dual Tasking: A Randomized Observation Study. *J Aging Phys Act:* 1-6.
- Lusardi P, Piazza E, Fogari R (2000). Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. *Br J Clin Pharmacol.* 49: 423-427.
- Lusardi P, Preti P, Savino S, Piazza E, Zoppi A, Fogari R (1997). Effect of bedtime melatonin ingestion on blood pressure of normotensive subjects. *Blood Press Monit.* 2: 99-103.
- Lushington K, Pollard K, Lack L, Kennaway DJ, Dawson D (1997). Daytime Melatonin Administration in Elderly Good and Poor Sleepers: Effects on Core Body Temperature and Sleep Latency. *Sleep.* 20: 1135-1144.
- Maldonado MD, Moreno H, Calvo JR (2009). Melatonin present in beer contributes to increase the levels of melatonin and antioxidant capacity of the human serum. *Clin Nutr.* 28: 188-191.
- Malow B, Adkins KW, McGrew SG, Wang L, Goldman SE, Fawkes D, Burnette C (2012). Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *J Autism Dev Disord.* 42: 1729-1737; author reply 1738.
- Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Breddy J, Nir T, Zisapel N, Gringras P (2021). Sleep, growth, and puberty after 2 years of prolonged-release melatonin in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 60: 252-261.e253.
- Maras A, Schroder CM, Malow BA, Findling RL, Breddy J, Nir T, Shahmoon S, Zisapel N, Gringras P (2018). Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 28: 699-710.
- Markantonis SL, Tsakalozou E, Paraskeva A, Staikou C, Fassoulaki A (2008). Melatonin pharmacokinetics in premenopausal and postmenopausal healthy female volunteers. *J Clin Pharmacol.* 48: 240-245.
- Markus CR, Jonkman LM, Lammers JH, Deutz NE, Messer MH, Rigtering N (2005). Evening intake of alpha-lactalbumin increases plasma tryptophan availability and improves morning alertness and brain measures of attention. *Am J Clin Nutr.* 81: 1026-1033.
- Matura JM, Shea LA, Bankes VA (2022). Dietary supplements, cytochrome metabolism, and pharmacogenetic considerations. *Ir J Med Sci.* 191: 2357-2365.
- Megwalu UC, Finnell JE, Piccirillo JF (2006). The effects of melatonin on tinnitus and sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 134: 210-213.
- Meier AH, Wilson JM (1983). Tryptophan feeding adversely influences pregnancy. *Life Sci.* 32: 1193-1196.

Menczel Schrire Z, Phillips CL, Chapman JL, Duffy SL, Wong G, D'Rozario AL, Comas M, Raisin I, Saini B, Gordon CJ, McKinnon AC, Naismith SL, Marshall NS, Grunstein RR, Hoyos CM (2022). Safety of higher doses of melatonin in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Pineal Res.* 72: e12782.

Meng X, Li Y, Li S, Zhou Y, Gan RY, Xu DP, Li HB (2017). Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients.* 9.

Merchant NM, Azzopardi DV, Hawwa AF, McElroy JC, Middleton B, Arendt J, Arichi T, Gressens P, Edwards AD (2013). Pharmacokinetics of melatonin in preterm infants. *Br J Clin Pharmacol.* 76: 725-733.

Miano S, Parisi P, Pelliccia A, Luchetti A, Paolino MC, Villa MP (2008). Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children. *Neurol Sci.* 29: 285-287.

Middleton BA, Stone BM, Arendt J (1996). Melatonin and fragmented sleep patterns. *Lancet.* 348: 551-552.

Milagres MP, Minim VP, Minim LA, Simiqueli AA, Moraes LE, Martino HS (2014). Night milking adds value to cow's milk. *J Sci Food Agric.* 94: 1688-1692.

Miller SL, Yawno T, Alers NO, Castillo-Melendez M, Supramaniam VG, VanZyl N, Sabaretnam T, Loose JM, Drummond GR, Walker DW, Jenkin G, Wallace EM (2014). Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction. *J Pineal Res.* 56: 283-294.

Mintel (2022). Mintel GNPD - Global New Products Database.

Moore P, Landolt HP, Seifritz E, Clark C, Bhatti T, Kelsoe J, Rapaport M, Gillin JC (2000). Clinical and physiological consequences of rapid tryptophan depletion. *Neuropsychopharmacology.* 23: 601-622.

Moskowitz DS, Pinard G, Zuroff DC, Annable L, Young SN (2001). The effect of tryptophan on social interaction in everyday life: a placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology.* 25: 277-289.

MPA (2020). Public Assessment Report. Melatonin Orifarm.
https://docetp.mpa.se/LMF/Melatonin%20Orifarm%20%20Oral%20solution%20Eng%20PAR_09001bee810218d0.pdf, abgerufen am 02.01.2023

Nedkova-Hristova V, Vélez-Santamaría V, Casasnovas C (2020). Myasthenia gravis exacerbation after melatonin administration: case series from a tertiary referral centre. *BMC Neurol.* 20: 403.

Neville S, Arendt J, Ioannides C (1989). A study of the mutagenicity of melatonin and 6-hydroxymelatonin. *J Pineal Res.* 6: 73-76.

Nickelsen T, Demisch L, Demisch K, Radermacher B, Schöffling K (1989). Influence of subchronic intake of melatonin at various times of the day on fatigue and hormonal levels: a placebo-controlled, double-blind trial. *J Pineal Res.* 6: 325-334.

NIH (2021). National Institut of health. Melatonin: What you need to know.
<https://www.nccih.nih.gov/health/melatonin-what-you-need-to-know> (zuletzt zugegriffen 21.06.2021).

- Ninomiya T, Iwatani N, Tomoda A, Miike T (2001). Effects of exogenous melatonin on pituitary hormones in humans. *Clin Physiol*. 21: 292-299.
- Nir I, Meir D, Zilber N, Knobler H, Hadjez J, Lerner Y (1995). Brief report: circadian melatonin, thyroid-stimulating hormone, prolactin, and cortisol levels in serum of young adults with autism. *J Autism Dev Disord*. 25: 641-654.
- NTP (1996). National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Services. Nomination History and Review Melatonin CAS No. 73-31-4. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/melatonin_508.pdf, Letzter Zugriff: 21.06.2021.
- NTP (1998). National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Services. Developmental Toxicity Evaluation of Melatonin Administered by Gavage to Sprague Dawley (CD) Rats on Gestational Days 6 Through 19. <https://ntp.niehs.nih.gov/go/ter96003abs>. Letzter Zugriff: 12.08.2021.
- Okatani Y, Okamoto K, Hayashi K, Wakatsuki A, Tamura S, Sagara Y (1998). Maternal-fetal transfer of melatonin in pregnant women near term. *J Pineal Res*. 25: 129-134.
- Otmani S, Demazières A, Staner C, Jacob N, Nir T, Zisapel N, Staner L (2008). Effects of prolonged-release melatonin, zolpidem, and their combination on psychomotor functions, memory recall, and driving skills in healthy middle aged and elderly volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 23: 693-705.
- Palmer KR, Mockler JC, Davies-Tuck ML, Miller SL, Goergen SK, Fahey MC, Anderson PJ, Groom KM, Wallace EM (2019). Protect-me: a parallel-group, triple blinded, placebo-controlled randomised clinical trial protocol assessing antenatal maternal melatonin supplementation for fetal neuroprotection in early-onset fetal growth restriction. *BMJ Open*. 9: e028243.
- Paul MA, Gray G, Kenny G, Pigeau RA (2003). Impact of melatonin, zaleplon, zopiclone, and temazepam on psychomotor performance. *Aviat Space Environ Med*. 74: 1263-1270.
- Pawlikowski M, Kolomecka M, Wojtczak A, Karasek M (2002). Effects of six months melatonin treatment on sleep quality and serum concentrations of estradiol, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and somatomedin C in elderly women. *Neuro Endocrinol Lett*. 23 Suppl 1: 17-19.
- Peres MF, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, Moreira FR, Cipolla-Neto J (2004). Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology*. 63: 757.
- Petrie K, Dawson AG, Thompson L, Brook R (1993). A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. *Biol Psychiatry*. 33: 526-530.
- Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R (2012a). Diet promotes sleep duration and quality. *Nutr Res*. 32: 309-319.
- Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R (2012b). Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food Nutr Res*. 56.
- Pévet P, Haldar-Misra C (1982). Effect of orally administered melatonin on reproductive function of the golden hamster. *Experientia*. 38: 1493-1494.

Pires ML, Benedito-Silva AA, Pinto L, Souza L, Vismari L, Calil HM (2001). Acute effects of low doses of melatonin on the sleep of young healthy subjects. *J Pineal Res.* 31: 326-332.

Posadzki PP, Bajpai R, Kyaw BM, Roberts NJ, Brzezinski A, Christopoulos GI, Divakar U, Bajpai S, Soljak M, Dunleavy G, Jarbrink K, Nang EEK, Soh CK, Car J (2018). Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Med.* 16: 18.

Qin Y, Shi W, Zhuang J, Liu Y, Tang L, Bu J, Sun J, Bei F (2019). Variations in melatonin levels in preterm and term human breast milk during the first month after delivery. *Sci Rep.* 9: 17984.

Rajaratnam SM, Dijk DJ, Middleton B, Stone BM, Arendt J (2003). Melatonin phase-shifts human circadian rhythms with no evidence of changes in the duration of endogenous melatonin secretion or the 24-hour production of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 88: 4303-4309.

Ramakrishna A, Giridhar P, Sankar KU, Ravishankar GA (2012). Melatonin and serotonin profiles in beans of *Coffea* species. *J Pineal Res.* 52: 470-476.

Razavi P, Devore EE, Bajaj A, Lockley SW, Figueiro MG, Ricchiuti V, Gauderman WJ, Hankinson SE, Willett WC, Schernhammer ES (2019). Shift Work, Chronotype, and Melatonin Rhythm in Nurses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 28: 1177-1186.

Rechciński T, Trzos E, Wierzbowska-Drabik K, Krzemińska-Pakuła M, Kurpesa M (2010). Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability. *Hypertens Res.* 33: 56-61.

Reppert SM, Klein DC (1978). Transport of maternal[3H]melatonin to suckling rats and the fate of [3H]melatonin in the neonatal rat. *Endocrinology.* 102: 582-588.

Rishi MA, Khosla S, Sullivan SS (2023). Health advisory: melatonin use in children. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 19: 415-415.

Rodenbeck A (2011). [Biological principles of sleep and wake]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 54: 1270-1275.

Rogers NL, Kennaway DJ, Dawson D (2003). Neurobehavioural performance effects of daytime melatonin and temazepam administration. *J Sleep Res.* 12: 207-212.

Rossignol DA, Frye RE (2011). Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 53: 783-792.

Rubio-Sastre P, Scheer FA, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Garaulet M (2014). Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening. *Sleep.* 37: 1715-1719.

Sae-Teaw M, Johns J, Johns NP, Subongkot S (2013). Serum melatonin levels and antioxidant capacities after consumption of pineapple, orange, or banana by healthy male volunteers. *J Pineal Res.* 55: 58-64.

Salti R, Galluzzi F, Bindi G, Perfetto F, Tarquini R, Halberg F, Cornélissen G (2000). Nocturnal melatonin patterns in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 85: 2137-2144.

Sánchez CL, Cubero J, Sánchez J, Franco L, Rodríguez AB, Rivero M, Barriga C (2013). Evolution of the circadian profile of human milk amino acids during breastfeeding. *Journal of Applied Biomedicine*. 11: 59-70.

Santana C, Martin L, Valladares F, Diaz-Flores L, Santana-Herrera C, Milena A, Rodríguez Díaz M (1999). Tryptophan ingestion by pregnant rats induces pituitary and mammary tumours in the adult female offspring. *Hum Reprod*. 14: 2155-2161.

SCCS (2010). Scientific Committee on Consumer Safety. European Commission. Opinion on Melatonin. SCCS/1315/10.
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_022.pdf. Letzter Zugriff: 21.09.2021.

Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, Mairuhu G, Buijs RM (2004). Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension*. 43: 192-197.

Seabra ML, Bignotto M, Pinto LR, Jr., Tufik S (2000). Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res*. 29: 193-200.

Shah J, Langmuir V, Gupta SK (1999). Feasibility and functionality of OROS melatonin in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 39: 606-612.

Sheldon SH (1998). Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet*. 351: 1254.

Sherer MA, Weingartner H, James SP, Rosenthal NE (1985). Effects of melatonin on performance testing in patients with seasonal affective disorder. *Neurosci Lett*. 58: 277-282.

Shibui Y, Matsumoto H, Masuzawa Y, Ohishi T, Fukuwatari T, Shibata K, Sakai R (2018). Thirteen week toxicity study of dietary l-tryptophan in rats with a recovery period of 5 weeks. *J Appl Toxicol*. 38: 552-563.

Siegel JZ, Crockett MJ (2013). How serotonin shapes moral judgment and behavior. *Ann N Y Acad Sci*. 1299: 42-51.

Silber BY, Schmitt JA (2010). Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neurosci Biobehav Rev*. 34: 387-407.

Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grundman M, Thomas R, Thal LJ (2003). A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep*. 26: 893-901.

Skrzelowski M, Brookhaus A, Shea LA, Berlau DJ (2021). Melatonin Use in Pediatrics: Evaluating the Discrepancy in Evidence Based on Country and Regulations Regarding Production. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 26: 4-20.

Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, Coenen AM, Kerkhof GA (2001). Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol*. 16: 86-92.

Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA (2003). Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset

insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 42: 1286-1293.

Sonnier M, Cresteil T (1998). Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. *Eur J Biochem*. 251: 893-898.

Spitzer RL, Terman M, Williams JB, Terman JS, Malt UF, Singer F, Lewy AJ (1999). Jet lag: clinical features, validation of a new syndrome-specific scale, and lack of response to melatonin in a randomized, double-blind trial. *Am J Psychiatry*. 156: 1392-1396.

Statista (2023a). Business Insider. (2021). Sales of melatonin in the United States from 2016 to 2020 (in million U.S. dollars). (Statista Inc.).

Statista (2023b). Business Wire. (2017). Total global melatonin supplements market in 2016 and a forecast for 2021 (in million U.S. dollars) (Statista Inc.).

Stege PW, Sombra LL, Messina G, Martinez LD, Silva MF (2010). Determination of melatonin in wine and plant extracts by capillary electrochromatography with immobilized carboxylic multi-walled carbon nanotubes as stationary phase. *Electrophoresis*. 31: 2242-2248.

Stępień KA, Giebułtowicz J (2022). Application of Liquid Chromatography Coupled to Mass Spectrometry in Quality Assessment of Dietary Supplements-A Case Study of Tryptophan Supplements: Release Assay, Targeted and Untargeted Studies. *Pharmaceuticals* (Basel). 15.

Stierman B, Mishra S, Gahche JJ, Potischman N, Hales CM (2020). Dietary Supplement Use in Children and Adolescents Aged ≤ 19 Years - United States, 2017-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 69: 1557-1562.

Strasser B, Gostner JM, Fuchs D (2016). Mood, food, and cognition: role of tryptophan and serotonin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 19: 55-61.

Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, Kadekawa K, Ogawa Y (2007). Effects of melatonin and rilmazafone on nocturia in the elderly. *J Int Med Res*. 35: 685-691.

Sugden D (1983). Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 227: 587-591.

Suhner A, Schlagenhauf P, Höfer I, Johnson R, Tschopp A, Steffen R (2001). Effectiveness and tolerability of melatonin and zolpidem for the alleviation of jet lag. *Aviat Space Environ Med*. 72: 638-646.

Suhner A, Schlagenhauf P, Tschopp A, Hauri-Bionda R, Friedrich-Koch A, Steffen R (1998a). Impact of melatonin on driving performance. *J Travel Med*. 5: 7-13.

Suhner A, Schlagenhauf P, Johnson R, Tschopp A, Steffen R (1998b). Comparative study to determine the optimal melatonin dosage form for the alleviation of jet lag. *Chronobiol Int*. 15: 655-666.

Sumsuzzman DM, Choi J, Jin Y, Hong Y (2021). Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer's disease and insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 127: 459-473.

Swarnamani K, Davies-Tuck M, Wallace E, Mol BW, Mockler J (2020). A double-blind randomised placebo-controlled trial of melatonin as an adjuvant agent in induction of labour (MILO): a study protocol. *BMJ Open*. 10: e032480.

Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan DX, Sugino N, Reiter RJ (2008). Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol*. 25: 291-303.

Tan DX, Zanghi BM, Manchester LC, Reiter RJ (2014). Melatonin identified in meats and other food stuffs: potentially nutritional impact. *J Pineal Res*. 57: 213-218.

Tedroff K, von Euler M, Dahlén E (2022). Melatonin usage in children and young adults, a registry-based cohort study. *Eur J Paediatr Neurol*. 39: 30-34.

Terzolo M, Piovesan A, Puligheddu B, Torta M, Osella G, Paccotti P, Angeli A (1990). Effects of long-term, low-dose, time-specified melatonin administration on endocrine and cardiovascular variables in adult men. *J Pineal Res*. 9: 113-124.

Terzolo M, Piovesan A, Osella G, Torta M, Buniva T, Paccotti P, Wierdis T, Angeli A (1991). Exogenous melatonin enhances the TRH-induced prolactin release in normally cycling women: a sex-specific effect. *Gynecol Endocrinol*. 5: 83-94.

Terzolo M, Revelli A, Guidetti D, Piovesan A, Cassoni P, Paccotti P, Angeli A, Massobrio M (1993). Evening administration of melatonin enhances the pulsatile secretion of prolactin but not of LH and TSH in normally cycling women. *Clin Endocrinol*. 39: 185-191.

Test (2020). Stiftung Warentest. Melatonin bei Kindern – nur in ganz engen Grenzen.

TGA (2009). Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Melatonin. Proprietary Product Name: Circadin. AusPar PM-2008-2125-1.

Tjon Pian Gi CV, Broeren JPA, Starreveld JS, FG AV (2003). Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study. *Eur J Pediatr*. 162: 554-555.

Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, Fougere C (2017). Melatonin: Pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol*. 15: 434-443.

Tuomi T, Nagorny CLF, Singh P, Bennet H, Yu Q, Alenkvist I, Isomaa B, Östman B, Söderström J, Pesonen AK, Martikainen S, Räikkönen K, Forsén T, Hakaste L, Almgren P, Storm P, Asplund O, Shcherbina L, Fex M, Fadista J, Tengholm A, Wierup N, Groop L, Mulder H (2016). Increased Melatonin Signaling Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 23: 1067-1077.

Tzischinsky O, Lavie P (1994). Melatonin possesses time-dependent hypnotic effects. *Sleep*. 17: 638-645.

Ucar E, Lehtinen EK, Glenthøj BY, Oranje B (2012). The effect of acute exogenous melatonin on P50 suppression in healthy male volunteers stratified for low and high gating levels. *J Psychopharmacol*. 26: 1113-1118.

Ursing C, von Bahr C, Brismar K, Röjdmark S (2005). Influence of cigarette smoking on melatonin levels in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 61: 197-201.

- Valcavi R, Dieguez C, Azzarito C, Edwards C, Dotti C, Page M, Portioli I, Scanlon M (1987). Effect of oral administration of melatonin on GH responses to GRF 1–44 in normal subjects. *Clin Endocrinol.* 26: 453-458.
- Valcavi R, Zini M, Maestroni GJ, Conti A, Portioli I (1993). Melatonin stimulates growth hormone secretion through pathways other than the growth hormone - releasing hormone. *Clin Endocrinol.* 39: 193-199.
- Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB (2007). Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 46: 233-241.
- van Geijlswijk IM, Korzilius HPLM, Smits MG (2010b). The Use of Exogenous Melatonin in Delayed Sleep Phase Disorder: A Meta-analysis. *Sleep.* 33: 1605-1614.
- van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TC, Smits MG (2011). Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology.* 216: 111-120.
- van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG (2010a). Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology.* 212: 379-391.
- Vandewalle G, Middleton B, Rajaratnam SM, Stone BM, Thorleifsdottir B, Arendt J, Dijk DJ (2007). Robust circadian rhythm in heart rate and its variability: influence of exogenous melatonin and photoperiod. *J Sleep Res.* 16: 148-155.
- VKM (2013). Norwegian Scientific Committee for Food Safety (VKM): Risk assessment of histidine, methionine, S-adenosylmethionine and tryptophan. Opinion of the Panel on nutrition, dietetic products, novel food and allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety.
<https://vkm.no/download/18.175083d415c86c573b59c3a7/1501675375589/ba7a85274a.pdf>
- VKM (2016). Risk assessment of "other substances" – L-tryptophan, Opinion of the Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety (VKM).
<https://vkm.no/download/18.645b840415d03a2fe8f2602c/1502802082645/Risk%20assessment%20of%20%22other%20substances%22%20%E2%80%93%20L-tryptophan.pdf>
- VKM (2021). Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. Risk assessment of melatonin Opinion of the Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. VKM Report 2021: 07. Available online:
<https://vkm.no/download/18.2ed2524817942dd0b4987ad3/1620800055372/Risk%20assessment%20of%20melatonin.pdf> ; letzter Zugriff am: 23.06.2021.
- Voordouw BC, Euser R, Verdonk RE, Alberda BT, de Jong FH, Drogendijk AC, Fauser BC, Cohen M (1992). Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 74: 108-117.
- Vural EM, van Munster BC, de Rooij SE (2014). Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature. *Drugs Aging.* 31: 441-451.

- Wade AG, Farmer M, Harari G, Fund N, Laudon M, Nir T, Frydman-Marom A, Zisapel N (2014). Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging*. 9: 947-961.
- Waldhauser F, Weiszenbacher G, Frisch H, Zeitlhuber U, Waldhauser M, Wurtman RJ (1984). Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet*. 1: 362-365.
- Waldhauser F, Lieberman HR, Lynch HJ, Waldhauser M, Herkner K, Frisch H, Vierhapper H, Waldhäusl W, Schemper M, Wurtman RJ, et al. (1987). A pharmacological dose of melatonin increases PRL levels in males without altering those of GH, LH, FSH, TSH, testosterone or cortisol. *Neuroendocrinology*. 46: 125-130.
- Waldron AY, Spark MJ, Dennis CM (2016). The use of melatonin by children: parents' perspectives. *J Clin Sleep Med*. 12: 1395-1401.
- Waldron DL, Bramble D, Gringras P (2005). Melatonin: prescribing practices and adverse events. *Arch Dis Child*. 90: 1206-1207.
- Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, Freeman RD, Rietveld WJ, Tai J, Hamilton D, Weiss MD (2008). A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res*. 44: 57-64.
- Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD (2006). Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 45: 512-519.
- Welford RW, Vercauteren M, Trébaul A, Cattaneo C, Eckert D, Garzotti M, Sieber P, Segrestaa J, Studer R, Groenen PM, Nayler O (2016). Serotonin biosynthesis as a predictive marker of serotonin pharmacodynamics and disease-induced dysregulation. *Sci Rep*. 6: 30059.
- Wesensten NJ, Balkin TJ, Reichardt RM, Kautz MA, Saviolakis GA, Belenky G (2005). Daytime sleep and performance following a zolpidem and melatonin cocktail. *Sleep*. 28: 93-103.
- Wirtz PH, Spillmann M, Bärtschi C, Ehlert U, von Känel R (2008). Oral melatonin reduces blood coagulation activity: a placebo-controlled study in healthy young men. *J Pineal Res*. 44: 127-133.
- Wirz-Justice A, Werth E, Renz C, Müller S, Kräuchi K (2002). No evidence for a phase delay in human circadian rhythms after a single morning melatonin administration. *J Pineal Res*. 32: 1-5.
- Wright J, Aldhous M, Franey C, English J, Arendt J (1986). The effects of exogenous melatonin on endocrine function in man. *Clin Endocrinol*. 24: 375-382.
- Wurtman RJ, Axelrod J, Chu EW (1963a). Melatonin, a pineal substance: effect on the rat ovary. *Science*. 141: 277-278.
- Wurtman RJ, Axelrod J, Phillips LS (1963b). MELATONIN SYNTHESIS IN THE PINEAL GLAND: CONTROL BY LIGHT. *Science*. 142: 1071-1073.

Wurtman RJ, Wurtman JJ, Regan MM, McDermott JM, Tsay RH, Breu JJ (2003). Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *Am J Clin Nutr.* 77: 128-132.

Wyatt JK, Dijk D-J, Cecco AR-D, Ronda JM, Czeisler CA (2006). Sleep-Facilitating Effect of Exogenous Melatonin in Healthy Young Men and Women Is Circadian-Phase Dependent. *Sleep.* 29: 609-618.

Xia H, Shen Y, Shen T, Wang X, Zhang X, Hu P, Liang D, Lin L, Deng H, Wang J, Deng Q, Lv X (2020). Melatonin Accumulation in Sweet Cherry and Its Influence on Fruit Quality and Antioxidant Properties. *Molecules.* 25.

Xu J, Wang LL, Dammer EB, Li CB, Xu G, Chen SD, Wang G (2015). Melatonin for sleep disorders and cognition in dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 30: 439-447.

Yang C-M, Spielman AJ, D'Ambrosio P, Serizaw S, Nunes J, Birnbaum J (2001). A Single Dose of Melatonin Prevents the Phase Delay Associated with a Delayed Weekend Sleep Pattern. *Sleep.* 24: 272-281.

Young SN, Anderson GM (1982). Factors influencing melatonin, 5-hydroxytryptophol, 5-hydroxyindoleacetic acid, 5-hydroxytryptamine and tryptophan in rat pineal glands. *Neuroendocrinology.* 35: 464-468.

Yuge K, Nagamitsu S, Ishikawa Y, Hamada I, Takahashi H, Sugioka H, Yotsuya O, Mishima K, Hayashi M, Yamashita Y (2020). Long-term melatonin treatment for the sleep problems and aberrant behaviors of children with neurodevelopmental disorders. *BMC Psychiatry.* 20: 445.

Yuwiler A, Brammer GL, Morley JE, Raleigh MJ, Flannery JW, Geller E (1981). Short-term and repetitive administration of oral tryptophan in normal men. Effects on blood tryptophan, serotonin, and kynurenine concentrations. *Arch Gen Psychiatry.* 38: 619-626.

Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Ives JR, Dollins AB, Morabito C, Matheson JK, Schomer DL (1995). Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther.* 57: 552-558.

Zhdanova IV, Wurtman RJ, Morabito C, Piotrovskaya VR, Lynch HJ (1996). Effects of Low Oral Doses of Melatonin, Given 2–4 Hours Before Habitual Bedtime, On Sleep in Normal Young Humans. *Sleep.* 19: 423-431.

Zhou SF, Wang B, Yang LP, Liu JP (2010). Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. *Drug Metab Rev.* 42: 268-354.

Zwart TC, Smits MG, Egberts TCG, Rademaker CMA, van Geijlswijk IM (2018). Long-Term Melatonin Therapy for Adolescents and Young Adults with Chronic Sleep Onset Insomnia and Late Melatonin Onset: Evaluation of Sleep Quality, Chronotype, and Lifestyle Factors Compared to Age-Related Randomly Selected Population Cohorts. *Healthcare.* 6.

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.

Über mikroco-wissen.de

www.mikroco-wissen.de ist ein Informationsangebot des BfR rund um Vitamine, Mineralstoffe und zahlreiche sonstige Substanzen, die wir mit der Nahrung aufnehmen oder die als Nahrungsergänzungsmittel - kurz NEM – angeboten werden. Außerdem werden die Empfehlungen für Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln und in angereicherten Lebensmitteln vorgestellt, die das BfR erarbeitet hat.



Impressum

Herausgeber:

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Straße 8-10

10589 Berlin

T +49 30 18412-0

F +49 30 18412-99099

bfr@bfr.bund.de

bfr.bund.de

Anstalt des öffentlichen Rechts

Vertreten durch den Präsidenten Professor Dr. Dr. Dr. h.c. Andreas Hensel

Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft

USt-IdNr: DE 165 893 448

V.i.S.d.P: Dr. Suzan Fiack



gültig für Texte, die vom BfR erstellt wurden

Bilder/Fotos/Grafiken sind ausgenommen, wenn nicht anders gekennzeichnet

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen