

## Faktenblatt: Melatonin

September 2019

### Methode/ Substanz

Melatonin ist ein Produkt der Hirnanhangsdrüse (Epiphyse). Melatonin wirkt biochemisch als Antioxidans und Radikalfänger, hat aber auch das Immunsystem beeinflussende Eigenschaften. Melatonin reguliert wichtige physiologische Prozesse wie den Schlaf- Wach- Rhythmus, die Entwicklung in der Pubertät und die Anpassung an die Jahreszeiten. Die Melatoninsynthese wird durch den Hell-Dunkel-Rhythmus reguliert. Melatoninspiegel sind nachts höher als tagsüber.

Melatonin interagiert mit den Membranrezeptoren MT1 und MT2 sowie intrazellulären Proteinen wie der Quinonreduktase2, Calmodulin, Calreticulin und Tubulin. Die Melatoninrezeptoren MT1 und MT2 sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die in verschiedenen Arealen des Gehirns vorkommen (suprachiasmatische Kerne, Hippocampus, Kleinhirnrinde, präfrontaler Cortex, Basalganglien, Substantia nigra, die ventrale tegmentale Region, der Nucleus accumbens) sowie bestimmte Zellen in der Retina und in peripheren Organen wie Blutgefäßen, Brustdrüse, Magen- Darm-Trakt, Leber, Niere, Harnblase, Eierstöcke, Hoden, Prostata, Haut und Immunsystem. Es gibt circadiane Rhythmen der Melatoninrezeptoren und ihrer Antworten.

Melatonin hat starke antioxidative Eigenschaften, wirkt als direkter Radikalfänger und hat immunmodulatorische Eigenschaften. In vitro und in vivo schützt Melatonin normale Zellen vor Zellschädigungen durch Radiatio oder Chemotherapie.

Melatonin hat Einfluss auf das Zellwachstum und die Zellteilung. Es führt zur Differenzierung von Zellen und kann im Laborexperiment das Wachstum und Eindringen von Tumorzellen in gesundes Gewebe sowie die Ausbildung von Metastasen verringern.

## Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurden die Daten zu Melatonin zusammengefasst. 21 klinische Studien zu soliden Tumoren zeigten, dass es zu einer höheren Rate an kompletten partiellen Remissionen und stabilen Verläufen kommt. In Kombinationsstudien Chemotherapie mit Melatonin war die 1- Jahres-Mortalität vermindert (Seely 2012)<sup>1</sup>.

Eine Studie zur Melatoninanwendung parallel zu einer Chemotherapie bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom konnte keine Besserung der Überlebensdaten nachweisen (Sookprasert 2014)<sup>2</sup>.

In einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie unter 1.354 postmenopausalen Frauen in der Nurses' Health Study, die bei einer ersten Urinprobe gesund waren, wurden anschließend Urinproben zwischen 2000 und 2002 auf 6-Sulfatoxymelatonin (aMT6s, einen wesentlichen Metaboliten von Melatonin) untersucht. 555 der Frauen entwickelten bis 2012 ein Mammakarzinom und wurden gegen die 799 Kontrollen gematcht. Dabei zeigte sich, dass ein höherer Melatoninspiegel im Urin mit einem niedrigeren Risiko assoziiert ist (RR = 0,78; 95% CI 0.,1-0,99 beim Vergleich der 4. zur 1- Quartile; p= 0,08). Dies galt für invasive und in situ Tumore gleichermaßen. Es fand sich jedoch kein Unterschied in Bezug auf den Melatoninrezeptorstatus der Tumore (Devore 2017)<sup>3</sup>.

In einer brasilianischen Studie wurde untersucht, inwieweit das Risiko an Brustkrebs zu erkranken vom Tag-Nacht-Rhythmus beeinflusst wird. Hierzu wurden die Melatoninspiegel im Serum von 47 Patientinnen mit Mammakarzinom, 9 gesunden Frauen und 10 gesunden Krankenschwestern in der Nachtschicht sowie 6 Patienten unter adjuvanter Chemotherapie untersucht. Die Patientinnen hatten niedrigere Melatoninspiegel als die Kontroll-Probanden. Noch niedriger waren die Werte der Schwestern im Nachtdienst und der Patientinnen unter Chemotherapie. Hohe Werte für Melatonin zeigten sich dagegen bei bereits metastasierten Patientinnen (de Castro 2018)<sup>4</sup>.

## Wirksamkeit als supportive Therapie

Die oben genannte doppelblind placebokontrollierte Studie konnte bei Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom durch die Gabe von 10 oder 20mg Melatonin die Lebensqualität verbessern, jedoch kam es zu keiner Verringerung der Toxizitäten der Chemotherapie (Sookprasert 2014)<sup>2</sup>.

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom, welche eine Kachexie hatten, über 28 Tage täglich 20 mg Melatonin oder Placebo. Die Patienten litten an fortgeschrittenen Lungen- oder gastrointestinalen Tumoren. Der Gewichtsverlust betrug mindestens 5%. Gemessen wurden Gewicht, Symptome auf der Edmonton Symptom Assessment Scale und Lebensqualität mittels Functional Assessment of Anorexia/ Cachexia Therapy (FAACT). Nach einer Interimsanalyse von 48 Patienten wurde die Studie wegen nicht mehr erreichbarer positiver Endpunkte abgebrochen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Appetit, andere Symptome, Gewicht, FAACT-Score, Toxizität oder Überleben (Del Fabbro 2013)<sup>5</sup>.

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierte Studie mit Brustkrebspatientinnen wurden täglich 6 mg Melatonin über 3 Monate gegeben. Bei den Patientinnen konnte der Schlaf deutlich verbessert werden. Einen Einfluss auf die kognitive Dysfunktion zeigte sich nicht (Hansen 2014)<sup>6</sup>. Ebenfalls bei Brustkrebspatientinnen konnte in einer doppelblind randomisierten placebokontrollierten Studie mit einer melatoninhaltigen Salbe eine Verminderung der Radiodermatitis unter Bestrahlung eines Mammakarzinoms erreicht werden (Ben-David 2016)<sup>7</sup>.

Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erhielten während Radiochemotherapie randomisiert entweder 20 mg Melatonin zum Gurgeln vor jeder Radiatio und 20 mg Melatonin oral abends oder jeweils Placebo. Endpunkte waren die orale Mukositis (Inzidenz und Zeit bis zur Entwicklung einer Grad 3 Mucositis oder Grad 2 Xerostomie), Schmerzmittelbedarf und Lebensqualität. Die Melatoningruppe hatte eine niedrigere Inzidenz der Grad 3 Mucositis (42% vs. 55%) und Grad 2 Xerostomie (20% vs. 21%). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Der Beginn der Grad 3 Mucositis wurde verschoben (median 34 Tage vs. 50 Tage;  $p = 0,0318$ ), die Behandlungen

mussten seltener unterbrochen werden (n = 1 vs. n = 5). Der Verbrauch an Morphin war vermindert (57 mg vs. 0 mg; p = 0.0342). die Lebensqualität unterschied sich nicht (Onseng 2017)<sup>8</sup>.

## Interaktionen

Nicht bekannt

## Unerwünschte Wirkungen

Als negative Wirkungen werden Müdigkeit, Kopfschmerzen, Hypothermie, Juckreiz, abdominelle Krämpfe und Tachycardie beschrieben (Avery 1998<sup>9</sup>, Brzezinski 1997<sup>10</sup>, Sack 1998<sup>11</sup>, Shamir 2001<sup>12</sup>).

In vitro und in vivo konnte durch die Gabe von Melatonin die Entwicklung bzw. das Wachstum von Tumoren stimuliert werden (Bartsch 1981<sup>13</sup>, Kikuchi 1989<sup>14</sup>, Anisimov 2001<sup>15</sup>, Lin 2010<sup>16</sup>).

## Kontraindikationen

Nicht bekannt.

## Fazit

Melatonin wird bei Schlafstörungen eingesetzt. Ob es sich positiv auf den Verlauf einer Krebserkrankung auswirkt, kann anhand der vorliegenden Studien nicht sicher gesagt werden.

## Literatur

1. Seely D, Wu P, Fritz H, et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integrative cancer therapies*. Dec 2012;11(4):293-303.
2. Sookprasert A, Johns NP, Phunmanee A, et al. Melatonin in patients with cancer receiving chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anticancer research*. Dec 2014;34(12):7327-7337.
3. Devore EE, Warner ET, Eliassen AH, et al. Urinary Melatonin in Relation to Postmenopausal Breast Cancer Risk According to Melatonin 1 Receptor Status. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the*

- American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* Mar 2017;26(3):413-419.
4. de Castro TB, Bordin-Junior NA, de Almeida EA, de Campos Zuccari DAP. Evaluation of melatonin and AFMK levels in women with breast cancer. *Endocrine.* Oct 2018;62(1):242-249.
  5. Del Fabbro E, Dev R, Hui D, Palmer L, Bruera E. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* Apr 1 2013;31(10):1271-1276.
  6. Hansen MV. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast cancer research and treatment.* 2014;145(3):683-695.
  7. Ben-David MA, Elkayam R, Gelernter I, Pfeffer RM. Melatonin for Prevention of Breast Radiation Dermatitis: A Phase II, Prospective, Double-Blind Randomized Trial. *The Israel Medical Association journal : IMAJ.* Mar-Apr 2016;18(3-4):188-192.
  8. Onseong K, Johns NP, Khuayjarernpanishk T, et al. Beneficial Effects of Adjuvant Melatonin in Minimizing Oral Mucositis Complications in Head and Neck Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.).* Dec 2017;23(12):957-963.
  9. Avery D, Lenz M, Landis C. Guidelines for prescribing melatonin. *Annals of medicine.* Feb 1998;30(1):122-130.
  10. Brzezinski A. Melatonin in humans. *The New England journal of medicine.* Jan 16 1997;336(3):186-195.
  11. Sack RL, Lewy AJ, Hughes RJ. Use of melatonin for sleep and circadian rhythm disorders. *Annals of medicine.* Feb 1998;30(1):115-121.
  12. Shamir E, Barak Y, Shalman I, et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Archives of general psychiatry.* Nov 2001;58(11):1049-1052.
  13. Bartsch H, Bartsch C. Effect of melatonin on experimental tumors under different photoperiods and times of administration. *Journal of neural transmission.* 1981;52(4):269-279.
  14. Kikuchi Y, Kita T, Miyauchi M, Iwano I, Kato K. Inhibition of human ovarian cancer cell proliferation in vitro by neuroendocrine hormones. *Gynecologic oncology.* Jan 1989;32(1):60-64.
  15. Anisimov VN, Zavarzina NY, Zabezhinski MA, et al. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA mice. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences.* Jul 2001;56(7):B311-323.
  16. Lin ZY, Chuang WL. Pharmacologic concentrations of melatonin have diverse influence on differential expressions of angiogenic chemokine genes in different hepatocellular carcinoma cell lines. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie.* Dec 2010;64(10):659-662.

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten

zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.