

## Faktenblatt: Melatonin

Oktober 2020

### Methode/ Substanz

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

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 aber auch Tumorzellen 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. Diese Wirkung ist jedoch abhängig von zirkadianem Rhythmus, der Dosierung und den Lichtperioden. Als Folge kann es dann sogar zu einer Stimulation des Tumorzellwachstums kommen (Anisimov, 2001; Kikuchi, 1989; Lin, 2010; Sookprasert, 2014).

### **Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung**

In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurden die Daten zur adjuvanten Melatoningabe während einer Tumorerkrankung 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).

Eine Studie zur Melatoninanwendung parallel zu einer Chemotherapie bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom konnte dagegen keine Besserung der Überlebensdaten nachweisen (Sookprasert, 2014).

In einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie unter 1.354 postmenopausalen Frauen in der Nurses' Health Study zeigte sich, dass ein höherer Melatoninspiegel im Urin mit einem niedrigeren Risiko für ein Mammakarzinom 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).

In einer Studie wurde untersucht, inwieweit das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, vom Tag-Nacht-Rhythmus beeinflusst wird. Hierzu wurden die Melatoninspiegel 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).

In einer retrospektiven Studie wurden bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und Lebertransplantation (TPX) der Melatoninspiegel vor TPX untersucht. Patienten,

die ein Jahr überlebten (n = 129) hatten höhere Melatoninspiegel (p = 0.001) und eine höhere antioxidative Kapazität (p = 0,001), sowie niedrigere Spiegel von Malondialhyd (Biomarker für oxidativen Stress) (p = 0.01) als Patienten, die in dieser Zeit verstarben (n = 16) (Lorente, 2019).

### **Wirksamkeit als supportive Therapie**

Melatonin konnte in der bereits oben erwähnten doppelblinden Placebo kontrollierten Studie bei Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom durch die Gabe von 10 oder 20mg Melatonin die Toxizität der Chemotherapie nicht beeinflussen, tendenziell aber die Lebensqualität (HRQoL) verbessern (Sookprasert, 2014).

In einer weiteren randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie erhielten Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom, welche eine Kachexie hatten, über 28 Tage entweder täglich 20 mg Melatonin oder ein 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, Gewicht, FAACT-Score, Toxizität oder Überleben (Del Fabbro, 2013).

Ebenfalls den Einfluss auf Gewichtsverlust sowie Nebenwirkungen unter Melatoninsubstitution untersuchte eine Phase I Studie. Kindern mit rezidivierten Tumoren wurde Melatonin über 8 Wochen in Dosierungen von 0.075 mg/kg (Maximum 5 mg), 0.15 mg/kg (Maximum 10 mg) und 0.3 mg/kg (Maximum 20 mg) gegeben. Melatonin wurde gut vertragen ohne wesentliche Adverse Events oder dosis-limitierenden Toxizitäten. 7 der 9 Kinder nahmen an Gewicht zu: Median 1,1 kg (Range -3,3 to 4,5) oder 3,4% (Range -10,2 bis 8,7), 2 Patienten verloren Gewicht (Johnston, 2019).

In einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten 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).

Ebenfalls bei Brustkrebspatientinnen konnte in einer doppelblind randomisierten Placebo-kontrollierten Studie mit einer melatoninhaltigen Salbe eine Verminderung der Radiodermatitis unter Bestrahlung eines Mammakarzinoms erreicht werden (Ben-David, 2016).

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 trat verzögert auf (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 geringer (57 mg vs. 0 mg;  $p = 0.0342$ ), die Lebensqualität unterschied sich nicht (Onseng, 2017).

In einer doppelblind Placebo-kontrollierten Studie erhielten 60 Patienten mit Rektumkarzinom unter Radiochemotherapie 20 mg Melatonin oder Placebo an 5 Tagen der Woche für 4 Wochen. Blutbildanalysen an Tag 1 und 28 zeigten in der Interventionsgruppe eine geringere Verminderung der Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten und Neutrophilen unter Therapie. Bei der Erythrozytenkonzentration zeigte sich kein Effekt (Kouhi Habibi, 2019).

In einem systematischen Review wurden 28 tierexperimentelle Publikationen zum Einfluss von Melatonin auf die Kardiotoxizität von Doxorubicin analysiert. Während unter Doxorubicin-Gabe die kardiotoxische Mortalität erhöht war, konnte sie durch Einnahme von Melatonin vermindert werden. Biochemische und histopathologische Veränderungen unter Doxorubicin wurden durch Melatonin fast komplett verhindert. Die Autoren führen den Effekt auf die antioxidative Wirkung von Melatonin zurück (Najafi, 2020).

## Interaktionen

Nicht bekannt.

## Unerwünschte Wirkungen

Als negative Wirkungen werden Müdigkeit, Kopfschmerzen, Hypothermie, Juckreiz, abdominelle Krämpfe und Tachycardie beschrieben (Avery, 1998; Brzezinski, 1997; Sack, 1998; Shamir, 2001).

In vitro und in vivo konnte durch die Gabe von Melatonin die Entwicklung bzw. das Wachstum von Tumoren stimuliert werden (Anisimov, 2001; Kikuchi, 1989; Lin, 2010; Sookprasert, 2014; Bartsch, 1981).

## 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. Neben den Hinweisen auf eine Wirkungsverstärkung der eingesetzten Therapeutika (Chemotherapie und Radiatio) und möglichem Zellschutz lassen sich keine eindeutigen Resultate gewinnen. Die Daten in vitro und bei Tierversuchen weisen sogar teilweise auf eine Beschleunigung des Tumorwachstums und Schutz der Tumorzellen hin.

## Literatur

1. Anisimov VN, Zavarzina NY, Zabezhinski MA, Popovich IG, Zimina OA, Shtylick AV, Arutjunyan AV, Oparina TI, Prokopenko VM, Mikhalski AI, Yashin AI. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Jul 2001;56(7):B311-323.
2. Kikuchi Y, Kita T, Miyauchi M, Iwano I, Kato K. Inhibition of human ovarian cancer cell proliferation in vitro by neuroendocrine hormones. *Gynecol Oncol*. Jan 1989;32(1):60-64.

3. Lin ZY, Chuang WL. Pharmacologic concentrations of melatonin have diverse influence on differential expressions of angiogenic chemokine genes in different hepatocellular carcinoma cell lines. *Biomed Pharmacother.* Dec 2010;64(10):659-662.
4. Sookprasert A, Johns NP, Phunmanee A, Pongthai P, Cheawchanwattana A, Johns J, Konsil J, Plaimee P, Porasuphatana S, Jitpimolmard S. Melatonin in patients with cancer receiving chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anticancer Res.* Dec 2014;34(12):7327-7337.
5. Seely D, Wu P, Fritz H, Kennedy DA, Tsui T, Seely AJ, Mills E. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther.* Dec 2012;11(4):293-303.
6. Devore EE, Warner ET, Eliassen AH, Brown SB, Beck AH, Hankinson SE, Schernhammer ES. Urinary Melatonin in Relation to Postmenopausal Breast Cancer Risk According to Melatonin 1 Receptor Status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Mar 2017;26(3):413-419.
7. 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.
8. Lorente L, Rodriguez ST, Sanz P, Abreu-Gonzalez P, Gonzalez-Rivero AF, Perez-Cejas A, Padilla J, Diaz D, Gonzalez A, Martin MM, Jimenez A, Cerro P, Portero J, Barrera MA. Low Serum Melatonin Levels Prior to Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma are Associated with Lower Survival after Liver Transplantation. *Int J Mol Sci.* Apr 5 2019;20(7).
9. 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. *J Clin Oncol.* Apr 1 2013;31(10):1271-1276.
10. Johnston DL, Zupanec S, Nicksy D, Morgenstern D, Narendran A, Deyell RJ, Samson Y, Wu B, Baruchel S. Phase I dose-finding study for melatonin in pediatric oncology patients with relapsed solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* Jun 2019;66(6):e27676.
11. 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.
12. Ben-David MA, Elkayam R, Gelernter I, Pfeffer RM. Melatonin for Prevention of Breast Radiation Dermatitis: A Phase II, Prospective, Double-Blind Randomized Trial. *Isr Med Assoc J*. Mar-Apr 2016;18(3-4):188-192.
  13. Onseong K, Johns NP, Khuayjarernpanishk T, Subongkot S, Priprem A, Hurst C, Johns J. Beneficial Effects of Adjuvant Melatonin in Minimizing Oral Mucositis Complications in Head and Neck Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation. *J Altern Complement Med*. Dec 2017;23(12):957-963.
  14. Kouhi Habibi N, Shabestani Monfared A, Ebrahimnejad Gorji K, Karimi M, Moghadamnia AA, Tourani M, Borzoueisileh S, Niksirat F. The protective effects of melatonin on blood cell counts of rectal cancer patients following radio-chemotherapy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Oncol*. Jun 2019;21(6):745-752.
  15. Najafi M, Hooshangi Shayesteh MR, Mortezaee K, Farhood B, Haghi-Aminjan H. The role of melatonin on doxorubicin-induced cardiotoxicity: A systematic review. *Life Sci*. Jan 15 2020;241:117173.
  16. Avery D, Lenz M, Landis C. Guidelines for prescribing melatonin. *Ann Med*. Feb 1998;30(1):122-130.
  17. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. Jan 16 1997;336(3):186-195.
  18. Sack RL, Lewy AJ, Hughes RJ. Use of melatonin for sleep and circadian rhythm disorders. *Ann Med*. Feb 1998;30(1):115-121.
  19. Shamir E, Barak Y, Shalman I, Laudon M, Zisapel N, Tarrasch R, Elizur A, Weizman R. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Gen Psychiatry*. Nov 2001;58(11):1049-1052.
  20. Bartsch H, Bartsch C. Effect of melatonin on experimental tumors under different photoperiods and times of administration. *J Neural Transm*. 1981;52(4):269-279.

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.