

## Faktenblatt: Melatonin

September 2022

### 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).

## Prävention

In einer Fall- Kontroll-Studie wurde der Zusammenhang zwischen Melatonin-Rhythmus im Speichel und Prostatakrebs untersucht. Insgesamt 40 Prostatakrebs-Fälle und 41 Kontrollen aus der CAPLIFE-Studie wurden analysiert. Die Melatoninspiegel waren bei Prostatakrebspatienten immer niedriger als bei Kontrollen. Prostatakrebspatienten hatten eine geringere Amplitude ( $p < 0,001$ ). Eine hohe Amplitude war mit einem verringerten Prostatakrebs-Risiko verbunden (OR = 0,31; 95% KI 0,11-0,86). (Lozano-Lorca, 2022).

In einer Kohortenstudie wurden 58.657 Melatoninkonsumenten im Alter von 50 Jahren und älter aus dem Register für verschreibungspflichtige Arzneimittel mit 175.971 Kontrollen, die kein Melatonin einnahmen verglichen. Die Inzidenzrate von kolorektalen Karzinom betrug 10,40 pro 10.000 Personenjahre für Melatonin-Anwender, während die Rate 12,82 pro 10.000 Personenjahre bei Nichtanwendern betrug (adjustierte HR 0,82; 95% CI 0,72-0,92;  $p < 0,001$ ). Die Abnahme des Risikos war unabhängig von der Tumorlokalisation und dem Stadium bei der Diagnose. Bei einer Stratifizierung nach Altersgruppen war der inverse Zusammenhang nur bei Personen ab 60 Jahren signifikant (Zhang, 2021).

In einer Fall-Kontroll-Studie wurde der Zusammenhang von Melatoninspiegel und Brustkrebsrisiko untersucht. Eine Metaanalyse aus sieben prospektiven Studien mit 2.296 Frauen zum Melatoninspiegel im Urin und dem Brustkrebsrisiko zeigte beim Vergleich des obersten versus untersten Drittels ein erhöhtes Risiko (RR 0,87; 95%-KI, 0,76-1,01) (Wong, 2021).

Um einen möglichen Einfluss von Melatonin auf MMP (Matrix Metalloproteinase) und seinen Gegenspieler TIMP (Tissue inhibitor of MP) bei Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinom zu untersuchen, wurden in einer rumänischen Studie insgesamt 40 Patienten und 30 gesunde Männer eingeschlossen. Der

Serummelatoninspiegel war bei Patienten im Vergleich zu den Kontrollen signifikant niedriger (18,2 vs. 47,6 pg/ml,  $p < 0,001$ ). Niedrige Melatoninspiegel und hohe MMP-9-Spiegel korrelieren mit großen Tumoren und Anzahl der Lymphknotenmetastasen (Stanciu, 2020).

## Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

### HNO Tumore

Bei 50 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle unter neoadjuvanter Chemotherapie wurden miR-210- und CD44-Expressionen vor und nach der Gabe von Melatonin gemessen und das klinische Ansprechen gemäß den RECIST 1.1-Kriterien bewertet. Die Verabreichung von 20 mg Melatonin bei OSCC verringerte zwar die Expression von miR-210 und CD44 und den Prozentsatz an Tumorresten. Es wurde jedoch kein statistisch signifikantes Ergebnis beobachtet. Kritisch anzumerken ist, dass nur 25 Patienten das Studienprotokoll beenden konnten (Kartini, 2020).

### Brustkrebs

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 Melatonin Rezeptorstatus 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).

Die These, dass ein höherer Melatoninspiegel im Urin mit einem geringeren Brustkrebsrisiko verbunden sein kann, untersuchten Forscher in einer Fall-Kontroll-

Studie, die im Rahmen der „Diagnostisch Onderzoek Mammacarcinom (DOM) Studie“ eingebettet war. Dabei wurde die Melatonin Konzentration im Morgen-Urin von 274 prämenopausalen an Brustkrebs erkrankten Frauen mit 274 nicht erkrankten aus der DOM Studie verglichen. Eine Metaanalyse dieser und 6 früherer prospektiver Studien zur Melatonin-Konzentration im Urin in Korrelation zum Brustkrebsrisiko zeigten keine starke Assoziation von Melatoninspiegel und Brustkrebsrisiko (Wong, 2021).

## **Lungenkrebs**

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

Eine neuere kanadische Studie untersuchte den Effekt von Melatonin auf das Bronchialcarcinom (BC). Patienten erhielten nach der chirurgischen Resektion eines primären NSCLC (nicht kleinzelliges BC) ein Jahr lang täglich 20 mg Melatonin (n=356) oder Placebo (n=353). Der primäre Endpunkt war das zweijährige krankheitsfreie Überleben (DFS). Sekundäre Endpunkte umfassten ein 5-Jahres-DFS, unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität, Müdigkeit, Schlaf, Depression, Angstzustände, Schmerzen und Biomarker zur Bewertung der Immunfunktion/Entzündung. Bei Stratifizierung nach Krebsstadium (I/II und III/IV) wurde eine Risikoreduktion von 25% (HR 0,75, 95%-KI 0,61-0,92, p=0,005) im 5-Jahres-DFS bei Teilnehmern im Behandlungsarm mit fortgeschrittener Erkrankung (Stadium III/IV) festgestellt. Bei anderen Endpunkten wurden keine signifikanten Unterschiede sichtbar (Seely, 2021).

709 Patienten erhielten nach der chirurgischen Resektion eines primär fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom ein Jahr lang täglich Melatonin (20 mg, n = 356) oder Placebo (n = 353). Nach 2 und 5 Jahren zeigte sich für Melatonin kein Vorteil für das krankheitsfreie Überleben. Bei Stratifizierung nach Krebsstadium (I/II und III/IV) wurde eine Risikoreduktion von 25 % (HR 0,75, 95 %-KI 0,61-0,92, p = 0,005) im 5-Jahres- krankheitsfreies Überleben bei Teilnehmern mit fortgeschrittenem Krebs (Stadium III/IV) festgestellt. Bei den anderen Endpunkten wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt (Seely, 2021).

## **Prostatakrebs**

In einer russischen Studie wurden die Langzeitergebnisse der klinischen Anwendung von Melatonin in der Behandlung von Patienten mit Prostatakrebs untersucht. Die retrospektive Studie umfasst 955 Patienten in verschiedenen Stadien des Prostatakrebs (PCa), die alle von 2000 bis 2019 eine kombinierte Hormon- und Radiotherapie erhalten hatten. Die Gesamtüberlebensrate von PCa-Patienten mit günstiger und mittlerer Prognose, die entweder mit Melatonin behandelt wurden oder nicht, unterschieden sich statistisch nicht signifikant. In der Gruppe mit schlechter Prognose betrug das mediane Gesamtüberleben bei Patienten, die 3 mg Melatonin in den Sommermonaten einnahmen, 153,5 Monate gegenüber 64,0 Monaten bei Patienten, die es nicht einnahmen ( $p < 0,0001$ ). Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten in der Interventions- und Kontrollgruppe betrugen  $66,8 \pm 1,9$  bzw.  $53,7 \pm 2,6$  ( $p < 0,0001$ ). In einer multivariaten Analyse erwies sich die Melatonin-Gabe als unabhängiger prognostischer Faktor und reduzierte das Sterberisiko von PCa-Patienten um mehr als das Doppelte ( $p < 0,0001$ ). Allerdings befanden sich in der Kontrollgruppe mehr Patienten mit einem fortgeschrittenen PC und einer schlechteren Prognose (Zharinov, 2020).

## **Weitere solide Tumore**

In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurden die Daten zur adjuvanten Melatonin Gabe 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).

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 bzw. Reduktion von Nebenwirkungen

### Schlafqualität

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).

In einem systematischen Review aus sechs Studien ging es um die Wirkung von oralem Melatonin auf die Schlafqualität und Schlaflosigkeit bei Krebspatienten. Die minimale und maximale Dosis von Melatonin betrug 3 mg bzw. 20 mg, die von den Patienten 10 Tage lang und bis zu vier Monate lang eingenommen wurde, normalerweise jede Nacht vor dem Schlafengehen. Die Ergebnisse zeigen, dass Melatonin in vier Studien eine signifikante Wirkung auf die Schlafqualität und Schlaflosigkeit hatte. Zwei Studien zeigten jedoch keine signifikante Verbesserung der Schlafqualität nach der Intervention und der Melatonin-Verabreichung, obwohl Melatonin kurzfristig eine signifikante Wirkung auf die Steigerung der Schlafeffizienz hatte (Jafari-Koulaee, 2021).

Eine randomisierte klinische Studie zielt darauf ab, die Auswirkungen von Zolpidem und Melatonin auf die Schlafqualität, Depression und Angst bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, die sich einer Chemotherapie unterzogen, zu vergleichen. 2 verblindete Gruppen mit jeweils 45 Patienten erhielten 30 Tage lang entweder 10 mg Zolpidem oder 6 mg Melatonin vor dem Schlafengehen. Zur Beurteilung wurden der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI Groningen-Schlafqualitätsskala, Hamilton-Rating-Skala für Depression und Hamilton-Angst-Rating-Skala in den Wochen 0,4 und 8 herangezogen. Sowohl Zolpidem als auch Melatonin hatten signifikante Wirkungen auf die Schlafqualität in Woche 4 ( $p < 0,05$ ). Zolpidem und Melatonin waren in Bezug auf die Schlafdauer, Latenz, Effizienz und Störung relativ ähnlich. Keines der beiden Studienmedikamente hatte einen nennenswerten Einfluss auf Angst und Depression (Shahrokhi, 2021).

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurden insgesamt 90 Krebspatienten, die sich elektiven Operationen unter Vollnarkose unterzogen, mit oralem Melatonin 0,3mg/kg, 0,5mg/kg oder Placebo behandelt. Der Visual Analogue Score (VAS), die

Ramsay Sedation Scale (RSS) und die Stanford Sleepiness Scale (SSS) wurden verwendet, um Angst, Sedierung und Schläfrigkeit vor und 90 Minuten nach der Prämedikation zu beurteilen. Melatonin hatte im Vergleich zu Placebo keine signifikante anxiolytische Wirkung, jedoch dosisabhängig eine beträchtliche sedative und verbesserte die hämodynamische Stabilität. Melatonin in einer Dosis von 0,5mg/kg (Gruppe B) ergab eine bessere Sedierung (RSS-Score: 3,30 +/- 0,11) und hämodynamische Stabilität (Abfall der mittleren Herzfrequenz: um 7,4 nach Prämedikation) als Melatonin in einer Dosis von 0,3mg/kg (RSS-Score: 2,77 +/- 0,12; Rückgang der mittleren Herzfrequenz nach Prämedikation: um 7,76) und als das Placebo (RSS-Score: 2,17 +/- 0,07; Rückgang der mittleren Herzfrequenz: um 0,2) (Ravikiran, 2021).

### **Nephrotoxizität**

Um einen möglichen Schutzeffekt des Melatonins vor einer Cisplatin induzierte Nephrotoxizität (CIN) zu überprüfen, wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten klinischen Pilotstudie Patienten 24 bis 48 Stunden vor der Cisplatin-Therapie randomisiert. 25 Patienten erhielten 20 mg/Tag orales Melatonin, 30 Patienten Placebo. Es traten 3 (7,5%) gegenüber 9 (21,4%) Fälle einer akuten Nierenschädigung unter Cisplatin-Therapie auf. Obwohl spezifische Biomarker im Urin in beiden Gruppen anstiegen, war das Ausmaß des Anstiegs in der Melatonin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe geringer. Darüber hinaus waren die Unterschiede des KIM-1/Kreatinin-Verhältnisses im Urin 6 und 24 Stunden nach Applikation im Vergleich zum Ausgangswert in der Melatonin-Gruppe signifikant geringer (Ghadrdan, 2020).

Die schützende Wirkung von Melatonin auf die Cisplatin-induzierte Nephrotoxizität wurde in einer randomisierten kontrollierten 3-armigen Studie mit 66 Patienten untersucht. Melatonin wurde täglich in einer Dosis von 20mg für 5 Tage an die Patienten verabreicht, Melatonin hatte keinen Einfluss auf die Prävalenz der akuten Nierenschädigung und die Häufigkeit des Magnesium- und Kaliumverlusts im Urin. Leichte Nebenwirkungen wie Tagesmüdigkeit, Übelkeit und Erbrechen wurden in der Melatonin-Gruppe berichtet (Karvan, 2022).

## **Orale Mukositis**

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 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 randomisierten Phase II doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten 84 Patienten mit Radio- oder Radiochemotherapien bei Kopf-Hals-Tumoren 3% Melatonin-Mundspülungen zum Einnehmen in Gelform vs. Placebo zur Prävention und Behandlung von oraler Mukositis während der Therapie. Verglichen mit dem Placebo-Arm war die RTOG-definierte Inzidenz einer schweren oralen Mukositis nicht vermindert. Bei mit Cisplatin behandelten Patienten ergab sich bewertet anhand der zusammengesetzten RTOG-NCI-Skala, eine verminderte Inzidenz der schweren oralen Mukositis (44 vs. 78%;  $p = 0,02$ ) und der Dauer der schweren oralen Mukositis (0 vs. 22 Tage;  $p = 0,022$ ). Die mittels RTOG-NCI-Skala bewertete mediane Dauer ulzerativer oraler Mukositis war im Melatonin-Arm ebenfalls signifikant kürzer (49 vs. 73 Tage;  $p = 0,014$ ). Die Rate der unerwünschten Ereignisse und die Gesamtansprechraten waren in beiden Armen ähnlich (Lozano, 2021).

## **Lebensqualität**

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

## **Kognitive Funktion**

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).

### **Fatigue**

37 Patientinnen mit Brustkrebs wurden randomisiert einer Behandlung mit Melatonin oder Placebo während einer adjuvanten Chemo- und Strahlentherapie zugeteilt. Die Interventionsgruppe erhielt 1 Woche vor bis 1 Monat nach der adjuvanten Strahlentherapie orales Melatonin (18 mg/Tag). Das Ausmaß der Fatigue wurde in beiden Gruppen vor und nach der Intervention mittels Brief Fatigue Inventory (BFI) beurteilt. Der BFI-Score war vor der Intervention in beiden Gruppen ähnlich, nach der Intervention jedoch signifikant niedriger in der Melatonin-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Darüber hinaus war die Häufigkeit schwerer Fatigue in der Melatonin-Gruppe nach der Intervention signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe (42,1 % vs. 83,3 %,  $p < 0,001$ ) (Sedighi Pashaki, 2021).

### **Dermatitis**

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).

### **Kachexie**

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 dosislimitierenden Toxizitäten. 7 der 9 Kinder nahmen an Gewicht zu: Median 1,1 kg (Range -3,3 bis 4,5) oder 3,4% (Range -10,2 bis 8,7), 2 Patienten verloren Gewicht (Johnston, 2019).

### **Toxizität durch Chemotherapie**

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

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).

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).

### **Interaktionen**

Nicht bekannt.

## Unerwünschte Wirkungen

Als negative Wirkungen werden Müdigkeit, Kopfschmerzen, Hypothermie, Juckreiz, abdominale 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).

Melatonin wurde täglich in einer Dosis von 20mg für 5 Tage an die Patienten verabreicht. Leichte Nebenwirkungen wie Tagesmüdigkeit, Übelkeit und Erbrechen wurden in der Melatonin-Gruppe berichtet. (Karvan, 2022).

## 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 unter Therapie 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.

In Bezug auf Symptommanagement scheint Melatonin eine schlaffördernde Wirkung zu haben, was möglicherweise auch die positiven Daten zur Fatigue erklärt.

## Literatur

1. Anisimov VN, Zavarzina NY, Zabezhinski MA, Popovich IG, Zimina OA, Shtylick AV et al. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 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.* 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.* 2010; 64(10): 659-662. doi:10.1016/j.biopha.2010.09.006
4. Sookprasert A, Johns NP, Phunmanee A, Pongthai P, Cheawchanwattana A, Johns J et al. Melatonin in patients with cancer receiving chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anticancer Res.* 2014; 34(12): 7327-7337.
5. Lozano-Lorca M, Olmedo-Requena R, Rodriguez-Barranco M, Redondo-Sanchez D, Jimenez-Pacheco A, Vazquez-Alonso F et al. Salivary Melatonin Rhythm and Prostate Cancer: CAPLIFE Study. *Journal of Urology.* 2022; 207(3): 565-572. doi:<https://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000002294>
6. Zhang N, Sundquist J, Sundquist K, Ji J. Use of Melatonin Is Associated With Lower Risk of Colorectal Cancer in Older Adults. *Clinical and translational gastroenterology.* 2021; 12(8): e00396. doi:<https://dx.doi.org/10.14309/ctg.0000000000000396>
7. Wong ATY, Fensom GK, Key TJ, Onland-Moret NC, Tong TYN, Travis RC. Urinary Melatonin in Relation to Breast Cancer Risk: Nested Case-Control Analysis in the DOM Study and Meta-analysis of Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021; 30(1): 97-103. doi:<https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0822>
8. Stanciu AE, Zamfir-Chiru-Anton A, Stanciu MM, Pantea-Stoian A, Nitipir C, Gheorghe DC. Serum melatonin is inversely associated with matrix metalloproteinase-9 in oral squamous cell carcinoma. *Oncology letters.* 2020; 19(4): 3011-3020. doi:<https://dx.doi.org/10.3892/ol.2020.11392>
9. Kartini D, Taher A, Panigoro SS, Setiabudy R, Jusman SW, Haryana SM et al. Effect of melatonin supplementation in combination with neoadjuvant chemotherapy to miR-210 and CD44 expression and clinical response improvement in locally advanced oral squamous cell carcinoma: a randomized controlled trial. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute.* 2020; 32(1): 12. doi:<https://dx.doi.org/10.1186/s43046-020-0021-0>

10. Devore EE, Warner ET, Eliassen AH, Brown SB, Beck AH, Hankinson SE et al. Urinary Melatonin in Relation to Postmenopausal Breast Cancer Risk According to Melatonin 1 Receptor Status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017; 26(3): 413-419. doi:10.1158/1055-9965.Epi-16-0630
11. 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.* 2018; 62(1): 242-249. doi:10.1007/s12020-018-1624-2
12. Seely D, Legacy M, Auer RC, Fazekas A, Delic E, Anstee C et al. Adjuvant melatonin for the prevention of recurrence and mortality following lung cancer resection (AMPLCaRe): A randomized placebo controlled clinical trial. *EClinicalMedicine.* 2021; 33: 100763. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100763>
13. Zharinov GM, Bogomolov OA, Chepurnaya IV, Neklasova NY, Anisimov VN. Melatonin increases overall survival of prostate cancer patients with poor prognosis after combined hormone radiation treatment. *Oncotarget.* 2020; 11(41): 3723-3729. doi:<https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.27757>
14. Seely D, Wu P, Fritz H, Kennedy DA, Tsui T, Seely AJ et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther.* 2012; 11(4): 293-303. doi:10.1177/1534735411425484
15. Lorente L, Rodriguez ST, Sanz P, Abreu-Gonzalez P, Gonzalez-Rivero AF, Perez-Cejas A et al. 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.* 2019; 20(7). doi:10.3390/ijms20071696
16. 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. doi:10.1007/s10549-014-2962-2
17. Jafari-Koulaee A, Bagheri-Nesami M. The effect of melatonin on sleep quality and insomnia in patients with cancer: a systematic review study. *Sleep medicine.* 2021; 82: 96-103. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2021.03.040>
18. Shahrokhi M, Ghaeli P, Arya P, Shakiba A, Noormandi A, Soleimani M et al. Comparing the effects of melatonin and zolpidem on sleep quality, depression,

- and anxiety in patients with colorectal cancer under going chemotherapy. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2021; 12(1): 105-114. doi:<http://dx.doi.org/10.32598/bcn.12.1.1650.2>
19. Ravikiran HM, Lakshman K, Ranganath N. Dose Effect Response of Melatonin Premedication in Oncosurgical Patients: A Randomised Controlled Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2021; 15(12): UC05-UC09. doi:<https://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2021/52985.15799>
  20. Ghadrnan E, Sadighi S, Ebrahimpour S, Abdollahi A, Hadjibabaei M, Gholami K et al. The effect of melatonin on cisplatin-induced nephrotoxicity: A pilot, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine*. 2020; 34: 101065. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101065>
  21. Karvan S, Sadeghi A, Farrokhi P, Nekouee A, Sharifi M, Moghaddas A. Melatonin in the prevention of cisplatin-induced acute nephrotoxicity: A randomized, controlled clinical trial. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2022; 17(2): 176-188. doi:<https://dx.doi.org/10.4103/1735-5362.335176>
  22. Onseng K, Johns NP, Khuayjarernpanishk T, Subongkot S, Priprem A, Hurst C et al. Beneficial Effects of Adjuvant Melatonin in Minimizing Oral Mucositis Complications in Head and Neck Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation. *J Altern Complement Med*. 2017; 23(12): 957-963. doi:10.1089/acm.2017.0081
  23. Lozano A, Marruecos J, Rubio J, Farre N, Gomez-Millan J, Morera R et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of high-dose melatonin mucoadhesive oral gel for the prevention and treatment of oral mucositis in patients with head and neck cancer undergoing radiation therapy concurrent with systemic treatment. *Clin Transl Oncol*. 2021; 23(9): 1801-1810. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s12094-021-02586-w>
  24. Sedighi Pashaki A, Mohammadian K, Afshar S, Gholami MH, Moradi A, Javadinia SA et al. A Randomized, Controlled, Parallel-Group, Trial on the Effects of Melatonin on Fatigue Associated with Breast Cancer and Its Adjuvant Treatments. *Integr Cancer Ther*. 2021; 20: 1534735420988343. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/1534735420988343>

25. 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.* 2016; 18(3-4): 188-192.
26. 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.* 2013; 31(10): 1271-1276. doi:10.1200/jco.2012.43.6766
27. Johnston DL, Zupanec S, Nicksy D, Morgenstern D, Narendran A, Deyell RJ et al. Phase I dose-finding study for melatonin in pediatric oncology patients with relapsed solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2019; 66(6): e27676. doi:10.1002/pbc.27676
28. 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.* 2020; 241: 117173. doi:10.1016/j.lfs.2019.117173
29. Kouhi Habibi N, Shabestani Monfared A, Ebrahimnejad Gorji K, Karimi M, Moghadamnia AA, Tourani M et al. The protective effects of melatonin on blood cell counts of rectal cancer patients following radio-chemotherapy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Oncol.* 2019; 21(6): 745-752. doi:10.1007/s12094-018-1977-2
30. Avery D, Lenz M, Landis C. Guidelines for prescribing melatonin. *Ann Med.* 1998; 30(1): 122-130.
31. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med.* 1997; 336(3): 186-195. doi:10.1056/nejm199701163360306
32. Sack RL, Lewy AJ, Hughes RJ. Use of melatonin for sleep and circadian rhythm disorders. *Ann Med.* 1998; 30(1): 115-121.
33. Shamir E, Barak Y, Shalman I, Laudon M, Zisapel N, Tarrasch R et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 58(11): 1049-1052.
34. 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.