

Faktenblatt: Melatonin

Juli 2023

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

HNO Tumore

Bei 50 Patienten mit Plattenepithelkarzinom (OSCC) der Mundhöhle unter neoadjuvanter Chemotherapie wurden miR-210- und CD44-Expressionen vor und nach der Gabe von Melatonin untersucht 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 im Tumor 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).

In einer retrospektiven, registerbasierten Studie, die alle Patientinnen umfasste, bei denen zwischen 2005 und 2015 in Schweden Brustkrebs diagnostiziert wurde (37075), erhielten 926 (2,5 %) Melatonin mit einer mittleren DDD (defined daily dose) von 30 verschrieben. Während Melatonin in der univariaten Analyse eine schützende Wirkung auf das brustkrebspezifische Überleben (BCSS) hat (verschwand dieser positive Effekt in der multivariaten Analyse (Pistiolis, 2022).

Lungenkrebs

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

Eine kanadische Studie untersuchte den möglichen Effekt von Melatonin bei Bronchialkarzinom (BC). 709 Patienten erhielten nach der chirurgischen Resektion eines primären nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ein Jahr lang täglich 20 mg Melatonin (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 betragen $66,8 \pm 1,9$ 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

In einem Systematischen Review wurden 19 randomisierte kontrollierte Studien mit 2101 Krebspatienten eingeschlossen, in denen die Auswirkungen von Melatonin auf Lebensqualität, Schlafqualität, Müdigkeit, Depression, Schmerzen, Stomatitisrate und

Schweregrad der Stomatitis bei erwachsenen Krebspatienten untersucht wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass Melatonin keinen signifikanten Effekt auf die Lebensqualität, die Schlafqualität, Müdigkeit, Schmerzen oder Stomatitisschwere hat. Subgruppenanalysen ergaben Hinweise auf mögliche allerdings geringe Effekte auf Stomatitis und Depression (Fan, 2022).

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).

In einer randomisierten, doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten 43 Patienten mit Stimmungsschwankungen, die durch eine Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Prostatakrebs ausgelöst wurden vier Wochen lang täglich 6 mg Melatonin oder ein Placebo. Melatonin führte zu einer signifikanten Verbesserung der Pittsburgh Schlafqualitätsindex-Werte in den vier Bereichen Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafeffizienz und Störungen des Tagesablaufs. Nach der 4-wöchigen Supplementierung verringerte sich der Schweregrad der Depression und der Angst, die mit den Fragebögen BDI bzw. HAM-A bewertet wurden, sowohl in der Melatonin- als auch in der Placebogruppe nicht statistisch signifikant (Etedali, 2022).

In einer randomisierten Studie im prä-post-Design erhielten 25 Brustkrebspatientinnen die unter adjuvanter Chemotherapie an Schlafstörungen litten (Pittsburg Schlafqualitätsindex (PSQI) < 5) Melatonin in einer Dosis von 6 mg pro Nacht oral. Im Allgemeinen verbesserten sich alle Bereiche der Schlafkomponenten mit Ausnahme der Einnahme von Schlaftabletten. In den ersten 30 Tagen verbesserten sich der Gesamtwert, die Schlafqualität, die Schlafdauer, die Schlafverzögerung und die Tagesleistung erheblich. Am Ende des 90. Tages hatten sich auch die Schlafeffizienz und die Schlafstörungen verbessert (Shahrasbi, 2022).

In einem Systematischen Review aus 10 Studien mit Brustkrebspatientinnen wurde eine Verbesserung der Schlafqualität durch Melatonin mit durchschnittliche Effektgröße (Hedges' g) -0,79 ($p < 0,001$) gezeigt (Seo, 2023).

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 Gesamtansprechrate 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).

In einer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie erhielten Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium oder duktalem in situ-Karzinom unter adjuvanter Strahlentherapie Melatonin 20 mg oder Placebo, beginnend in der Nacht vor RT-Beginn bis 2 Wochen nach RT. Für eine Zwischenanalyse wurden 72 Patienten einbezogen. Es fand sich kein signifikanter Vorteil für Melatonin im Vergleich zu Placebo. Die FACIT-Werte für körperliches, soziales, emotionales und funktionelles Wohlbefinden unterschieden sich nicht signifikant. Die einzelnen ESAS-Symptome Angst, Wohlbefinden, Schläfrigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Schmerzen, Kurzatmigkeit, Schlaf und Müdigkeit waren nicht signifikant unterschiedlich, mit Ausnahme der Depression ($p .04$). Ein Rückgang der Depressionswerte um 0,01 Einheiten wird jedoch nicht als klinisch signifikant angesehen. Es gab keine

unerwünschten Ereignisse Grad 3 oder 4. Die Analyse ergab kaum Hinweise auf eine Wirkung, und die Studie wurde vorzeitig abgebrochen (Khorasanchi, 2022)

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).

Patienten nach einer Krebserkrankung erhielten über 6 Monate in einer doppelblind placebokontrollierten Studie 3mg Melatonin. Untersucht wurden Patienten mit alleiniger neurokognitiver Beeinträchtigung; neurokognitiven und Schlafstörungen oder nur Schlafstörungen. Intent-to-treat-Analysen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede in der neurokognitiven Leistung oder im Schlaf von Baseline bis nach der Intervention. Allerdings zeigte ein größerer Anteil der Patienten mit neurokognitiven Beeinträchtigungen unter Melatonin eine Verbesserung bei der visomotorischen Geschwindigkeit (63 % gegenüber 41 %, $p = 0,02$) und beim nonverbalen Denken (46 % gegenüber 28 %, $p = 0,04$). Unter den Patienten mit Schlafstörungen zeigte ein größerer Anteil, der mit Melatonin behandelt wurde, ein Ansprechen auf die Behandlung in den Bereichen Aufmerksamkeitsverlagerung (44 % vs. 28 %, $P = 0,05$), Kurzzeitgedächtnis (39 % vs. 19 %, $p = 0,01$) und aktigraphisch erfasster Schlafdauer (47 % vs. 29 %, $p = 0,05$) (Lubas, 2022).

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 dosis-limitierenden 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, 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; Bartsch, 1981; Kikuchi, 1989; Lin, 2010; Sookprasert, 2014).

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 immer wieder als Mittel gegen Krebs diskutiert. Klinische Studien, die dies belegen, gibt es nicht. Den Hinweisen auf eine Wirkungsverstärkung von Tumortherapeutika und Radiatio aus experimentellen Daten stehen Daten aus in vitro und Tierversuchen entgegen, die teilweise auf eine Beschleunigung des Tumorwachstums und Schutz der Tumorzellen hindeuten.

Melatonin wird bei Schlafstörungen eingesetzt. Ob es sich positiv auf den Verlauf einer Krebserkrankung auswirkt, kann trotz einer ganzen Reihe von Studien, ersten Systematischen Reviews und Metaanalysen nicht sicher gesagt werden.

In Bezug auf Symptommanagement scheint Melatonin eine schlaffördernde Wirkung zu haben, was möglicherweise auch positive Effekte auf Fatigue und kognitive Dysfunktion 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. Avery D, Lenz M, Landis C. Guidelines for prescribing melatonin. *Ann Med.* 1998; 30(1): 122-130.
3. 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.
4. 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.
5. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med.* 1997; 336(3): 186-195.
6. 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.
7. 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.

8. 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.
9. Etedali A, Hosseni AK, Derakhshandeh A, Mehrzad V, Sharifi M, Moghaddas A. Melatonin in the Management of Mood and Sleep Problems Induced by Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer Patients: A Randomized Double-blinded, Placebo-controlled Clinical Trial. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research.* 2022; 21(1): e128817.
10. Fan R, Bu X, Yang S, Tan Y, Wang T, Chen H et al. Effect of melatonin on quality of life and symptoms in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open.* 2022; 12(9): e060912.
11. Ghadrani 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Khorasanchi A, Mukhopadhyay N, Pandey S, Nemani S, Parker GL, Urdaneta A et al. Melatonin supplementation for preventing cancer-related fatigue in patients receiving radiotherapy for early-stage breast cancer: A double-blind placebo-controlled phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40(16 Supplement 1).
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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).
 22. 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.
 23. Lubas MM, Mandrell BN, Greene WL, Howell CR, Christensen R, Kimberg CI et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of the effectiveness of melatonin on neurocognition and sleep in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69(1): e29393.
 24. 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.

25. 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.
26. Pistiolis L, Khaki D, Kovacs A, Olofsson Bagge R. The Effect of Melatonin Intake on Survival of Patients with Breast Cancer-A Population-Based Registry Study. *Cancers*. 2022; 14(23).
27. 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.
28. Sack RL, Lewy AJ, Hughes RJ. Use of melatonin for sleep and circadian rhythm disorders. *Ann Med*. 1998; 30(1): 115-121.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Seo K, Kim J-H, Han D. Effects of Melatonin Supplementation on Sleep Quality in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (2227-9032)*. 2023; 11(5): 675.
33. Shahrasbi A, Einei N, Esfandbod M, Derakhshan K. Melatonin effect on sleep disorders in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40(16 Supplement 1).
34. 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.

35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

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.