

Melatonine (1) : een overzicht van de therapeutische effecten

Inleiding

In dit artikel : Melatonine 'een' zal ik systematisch de therapeutische effecten van melatonine bespreken zoals die in RCT's en meta-analyses daarvan zijn gevonden. In een volgend artikel : Melatonine 'twee' zal ik de interacties van melatonine met vele andere stoffen bespreken alsmede een aantal mechanismen die in meer dan wel mindere mate gelinkt zijn aan melatonine. Maar allereerst een kleine beschouwing over melatonine zelf.

Wat is melatonine?

Melatonine wordt in de pijnappelklier uit tryptofaan via serotonine gesynthetiseerd en is in ieder geval van belang voor de slaapinductie ; zie internet/een basaal biochemieboek.

In planten wordt overigens ook melatonine ook aangetroffen. Daar speelt het overigens net als serotonine een rol bij de groei, de voortplanting en bij wat heet 'chronoregulatie' (2).

Melatonine en slapen

Bij postmenopauzale vrouwen verbetert 1-3 mg voor het slapen de slaap in vergelijking met placebo (4) ; er was geen hang-over-effect. Bij vrouwen geopereerd voor borstkanker verbeterde 6 mg melatonine de slaapkwaliteit eveneens (5,54) ; wel was er soms enigermate sprake van een hangover-effect (5). Uiteraard moet melatonine in het algemeen vanwege het slaap bevorderende effect s'-avonds laat worden ingenomen. Bij blinden met slaapproblemen is melatonine wel gunstig met betrekking tot slaapklachten, maar de effecten zijn niet significant (13) ; wellicht heeft dat te maken dat de melatonineproductie bij blinden relatief hoog is.

Melatonine, 5 mg per dag, bevordert het verdwijnen van de jetlag na een lange vliegreis (9).

Bij zieken die slaapstoornissen hebben blijkt melatonine ook de slaap te bevorderen (30). Ook bij kinderen die moeilijk in slaap komen helpt melatonine ; de optimale dosering lag hoog : 2-12 mg ; gemiddeld 5,7 mg (31). Jongeren met mentale retardatie, die slaapklachten hebben slapen beter met melatonine (42).

Bij zeer ernstig zieken die slecht slapen verbetert melatonine de slaap eveneens (55).

Bij dementie patiënten verbetert de slaap door melatonine ook blijkens een meta-analyse van RCT's (12) ; de cognitie verbetert er echter niet door. Ook bij patiënten net geopereerd aan borstkanker is de kans op cognitieve problemen door de operatie met melatonine niet lager ; wel is de slaap dan efficiënter (21). Bij depressiviteit verbetert door melatonine wel de slaap, maar de depressie wordt niet minder (23). Idem dito bij patiënten met epilepsie (24) ; daarbij kunnen ook de aanvallen afnemen (72). Bij patiënten met schizofrenie verbetert melatonine ook de kwaliteit van de slaap indien deze laag was (29). Idem dito bij autisme (66). Ook in geval van slaapklachten samenhangend met hersenbeschadiging vermindert melatonine slaapklachten (44) , maar ook in geval van tetraplegie (75) en ook bij het Angelman-syndroom bij kinderen dat door slapeloosheid wordt gekenmerkt verbetert het slapen door melatonine (56).

Ook bij astmapatiënten wordt de slaap bevorderd (41), al verbetert de astma door de melatonine niet. Ook bij COPD verbetert melatonine de slaapkwaliteit (60) en volgens een ander onderzoek zou ook de dyspnoe afnemen (70). Bij patiënten met cystic fibrosis verbetert melatonine de slaap en vermindert de hoeveelheid nitriet in de uitademingslucht (76).

De algemene conclusie is dat melatonine in geval van een jetlag maar ook bij slecht slapen in het algemeen zinvol is. Een uitzondering lijkt het 'irritable bowel syndroom' te zijn : pijnklachten worden wel minder, maar slaapklachten verbeteren niet aantoonbaar (47,48). Een meta-analyse bij mensen en juist ook ouderen met slaapklachten, maar verder gezond bevestigt de slaap verbeterende werking van melatonine bij deze groep nog eens ondubbelzinnig (34).

Melatonine en de overgang/botontkalking

Melatonine in een dagdosering van 3 mg vermindert in vergelijking met placebo postmenopauzale klachten duidelijk (6). Daarbij komt dat melatonine de botdichtheid in deze dosering verbetert (7) ; of dat ook dan de kans op botbreuken verlaagt is de volgende vraag. Referentie 73 heeft dezelfde bevindingen.

Melatonine vermindert bij postmenopauzale vrouwen voorts de vet massa en verhoogt de spiermassa (78).

Melatonine en depressie

Bij een winterdepressie lijkt melatonine volgens het ene onderzoek de klachten te verminderen (37), maar volgens andere niet (49,50).

Bij borstkankerpatiënten vermindert melatonine in vergelijking met placebo de kans op het ontstaan van depressieve symptomen (53).

Melatonine en ADHD

Bij ADHD verminderen de slaapklachten wel door melatonine, maar het ADHD overdag niet (80).

Melatonine en anaesthesie

Bij kinderen blijkt premedicatie met melatonine paniecreacties bij anaesthesie te verminderen (3).

In een review van RCT's bij volwassenen wordt geconcludeerd dat bij operaties de angst en dan vooral de preoperatieve vermindert door melatonine (10).

Melatonine in 2 keer 3 mg per nacht blijkt bij ICU-patiënten in vergelijking met placebo de behoefte aan sederende middelen te verminderen (11); mogelijk komt dat deels door de slaap bevorderende werking van melatonine.

Melatonine verhoogt de tolerantie voor een tourniquet, vermindert de angst en vermindert ook de postoperatieve pijn (58).

Melatonine vermindert bij cataractoperatie angst, verbetert analgesie en verlaagt de intra-oculaire druk (59).

Sublinguale melatonine heeft bij 0,05 mg per kg lichaamsgewicht nog geen verhoging van de pijndrempel tot gevolg; wel bij 3 keer zoveel (= bij 80 kg 10 mg melatonine sublinguaal) (68).

Melatonine en diabetes

Melatonine in een dosering van 10 mg per dag verbetert bij patiënten met diabetes type 2 de glucosetolerantie (1). Bij patiënten met diabetes type 1 blijkt 5 mg melatonine 's-Nachts in vergelijking met placebo de diastolische bloeddruk te verlagen; onderzoek naar een mogelijke rol voor melatonine om bij dergelijke patiënten hypertensie te voorkomen, wordt bepleit (39).

Melatonine gaat stijging van de bloedsuiker en bloedlipiden bij adolescenten, die olanzapine voor een bipolaire stoornis gebruiken tegen (17).

Melatonine en kanker

Lissoni et al (8) vonden met dagelijks 10 mg melatonine bij patiënten met vergevorderde longkanker, die cisplatin kregen een vermindering van de bijwerkingen, waren tot meer in staat en hadden een betere eenjaarsoverleving; dit alles in vergelijking met een gerandomiseerde controlegroep. Zie ook 36 voor een vergelijkbaar resultaat. In een andere kleinschalige RCT werd overigens met melatonine eveneens een vermindering van de bijwerkingen van chemo gevonden (16). Bij longkankerpatiënten verminderde melatonine (20 mg per dag) de bijwerkingen van cisplatin plus etoposide en verlengde het leven (18).

Bij vrouwen met vergevorderde borstkanker die hormoonongevoelig zijn blijkt de combinatie van tamoxifen met 20 mg melatonine in vergelijking met tamoxifen alleen het leven te verlengen (14).

Bij patiënten met een glioblastoma multiforme, die een zeer slechte prognose hebben, zijn na een jaar met dagelijks 20 mg melatonine beduidend meer patiënten in leven (15).

Bij patiënten met vergevorderde kanker gaat dagelijks 20 mg melatonine in vergelijking met usual care verdere cachexie bij follow-up van 86 patiënten gedurende 3 maanden aantoonbaar tegen (19). Bij korte follow-up van een maand bij 20 patiënten was dit echter niet aantoonbaar (71); het eerdere onderzoek weegt getalsmatig echter zwaarder.

Bij patiënten met een lymfklierrelaps vanwege een melanoom hebben nog profijt van de remmende werking van melatonine (32).

Bij darmkanker blijkt met melatonine met minder irinotecan een zelfde therapeutisch resultaat mogelijk (35).

Bij patiënten met hersenmetastasen blijkt dagelijks 20 mg melatonine de kwaliteit van leven te verbeteren en het leven te verlengen (20), al vinden Berk et al dat niet (79). Bij patiënten met vergevorderde kanker van zeer verschillende aard blijkt melatonine de effectiviteit van chemo te verbeteren en de bijwerkingen te verminderen (25).

Een meta-analyse van RCT's laat zien dat melatonine bij vergevorderde kanker de effectiviteit van chemo en bestraling verbetert, de bijwerkingen vermindert en het leven verlengt (26).

Mijn conclusie is dat melatonine bij de behandeling van uitgezaaide kanker van groot belang is. Adjuvante toepassing van melatonine is evenwel vrijwel nog niet onderzocht. Een uitzondering is het volgende onderzoek : bij operatie bleek melatonine met interleukine 2 lymfocytopenie beter tegen te gaan dan interleukine 2 alleen (33) ; de vraag is evenwel : wat is de klinische relevantie hiervan?

Melatonine en hart- en vaatziekten

Melatonine in een dosering van 2,5 mg verlaagt bij mannen met essentiële hypertensie in vergelijking met placebo de nachtelijke bloeddruk (40). Bij vrouwen is hetzelfde gevonden (62).

Melatonine bevorderde in 2 RCT's bloeddrukverlaging door traditionele middelen en verminderde angina pectoris (74).

Melatonine vermindert na operatie wegens een aneurysma de kans op myocardiale ischaemie en klachten daarmee samenhangend (52).

Patiënten die bij het gaan staan tachycardie krijgen blijken enigszins baat te hebben bij extra melatonine (61).

Melatonine en de ziekte van Parkinson

Melatonine vermindert de vermoeidheid en verbetert de slaap bij patiënten met de ziekte van Parkinson (45). Zie ook 46 ; het beloop van de ziekte van Parkinson wordt echter niet beïnvloed.

Andere relevante effecten in RCT's betreffende melatonine

Tinnitus vermindert reeds in vergelijking met placebo met 3 mg per nacht (22).

Met regelmatig gebruiken van melatonine (3 mg per dag) blijkt dat je woorden die je de vorige dag onder stress geleerd hebt , beter kunt herinneren (57) ; uiteraard dit in vergelijking met een placebo.

Meditatie bevordert melatonineaanmaak (27) ; dit verklaart waarom mensen bij mediteren nog wel eens in slaap vallen.

Melatonine blijkt in vergelijking met placebo in een dosering van 10 mg per dag zinvol bij clusterhoofdpijn (28).

Melatonine in een dagdosering van 3 mg vermindert de klachten van fibromyalgie (67).

Bij schizofrenie vermindert melatonine tardieve dyskinesie als bijwerking van de medicatie (77).

Melatonine in een dosering van 2 mg per dag vermindert in vergelijking met placebo prostatismeklachten (38)

Melatonine vermindert bij kinderen met epilepsie de bijwerkingen van valproaat in vergelijking met placebo (43). Voorts vermindert melatonine in een dosering van 5 mg per dag de metabole bijwerkingen van 2^e generatie antipsychotica (51).

Melatonine 0,5 mg voor slapen vermindert bij delirium patiënten de kans op een delirium reeds significant (63).

Melatonine bevordert heling maagzweer bij gebruik omeprazol (64). Tevens vermindert melatonine (3 mg per dag) in combinatie met B6,B12, foliumzuur, methionine en betaine gastrooesophageale reflux beter dan omeprazol (65).

Bij endometriosis vermindert melatonine de pijn en verbetert daarbij ook de slaap (69) uiteraard in vergelijking met een placebo.

Melatonine bevordert bij vrouwen met alopecia areata in vergelijking met placebo significant de haargroei (81).

Melatonine beperkt de hersenschade die pasgeborenen kunnen hebben enigszins (82).

Conclusies

Melatonine verbetert ingeval van slaapklachten het in slaap vallen en de kwaliteit van de slaap onder de meest uiteenlopende condities, ook bij ADHD, echter niet bij IBS, maar vermindert dan wel de pijnklachten.

Melatonine verbetert de glucosetolerantie.

Melatonine heeft bloeddrukverlagende eigenschappen , verbetert doorbloeding en gaat tachycardie tegen.

Melatonine is ook zinvol bij tinnitus.

Melatonine vermindert overgangsklachten en gaat botontkalking tegen.

Melatonine heeft geen zin ter behandeling van depressies, maar misschien vermindert het bij postmenopauzale vrouwen wel de kans op depressie.

Bij epilepsie vermindert melatonine de aanvalsfrequentie.

Melatonine is ook gunstig bij tardieve dyskinesie.

Bij kanker vermindert melatonine de bijwerkingen van bestraling en chemo ; bevordert remissie en geeft extra levensverlenging ; tevens gaat het cachexie tegen.

Bij de ziekte van Parkinson vermindert melatonine de vermoeidheid en slaapklachten.

Melatonine vermindert clusterhoofdpijn, is analgetisch , anxiolytisch bij operaties en vermindert de bijwerkingen van valproaat en antipsychotica onder andere. Melatonine vermindert ook de pijn bij fibromyalgie en bij endometriosis.

Melatonine vermindert ook dyspnoe bij COPD.

Melatonine vermindert bij delirium patiënten de kans op een nieuw delirium.

Melatonine vermindert prostatismeklachten.

Melatonine bevordert heling maagzweren en gaat vermoedelijk refluxklachten tegen.

Melatonine vermindert overgangsklachten en gaat botontkalking tegen.

Melatonine blijkt bij vrouwen met alopecia areata, haargroei significant te bevorderen.

Melatonine is zinvol bij een ernstig zuurstoftekort die pasgeborenen hebben gehad.

Melatonine ondersteunt het geheugen.

Literatuurlijst

- 1) Hussain SA et al; *Suadi Med J* 2006 Oct;27(10):1483-8;PMID 17013468.
- 2) Erland L A et al ; *Plant signal Behav* 2015 Sep 29;0;PMID 26418957.
- 3) Mihara T et al; *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Jul 29;PMID 26225499.
- 4) Amstrup AK et al; *Nutr j* 2015 Sep 30;14(1):102;PMID 26424587.
- 5) Madsen M T et al; *J Clin Sleep Med* 2015 Sep 14;PMID 26414973.
- 6) Parandavar N et al; *Iran J Public Health* 2014 Oct;43(10):1405-16 ; PMID 26060703.
- 7) Amstrup AK et al; *J Pineal Res* 2015 Sep 2015 Sep;59(2):221-9;PMID 26036434.
- 8) Lissoni P et al; *Oncology* 1992;49(5):336-9;PMID 1382256.
- 9) Petrie K et al; *BMJ* ; 1989 Mar 18;298(6675):705-7; PMID 2496815.
- 10) Hansen MV et al; *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Apr 9 ; 4:CD009861 ; PMID 25856551.
- 11) Mistraletti G et al; *Minerva Anesthesiol* 2015 May 13;PMID 25969139.
- 12) Xu J et al; *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2015 Aug;30(5):439-47;PMID 25614508.
- 13) Roth T et al; *Nat Sci Sleep* 2015 Jan 29;7:13-23;PMID 25678831.
- 14) Lissoni P et al; *Onco Rep* 1995 Sep;2(5):871-3 : PMID 21597833.
- 15) Lissoni P et al ; *Oncology* 1996 Jan-Feb; 53(1):43-6; PMID 8570130.
- 16) Lissoni P et al ; *Support Care Cancer* 1997 Mar;5(2):126-9 ; PMID 9069612.
- 17) Mostafavi A et al ; *Acta Med Iran* 2014;52(10):734-9; PMID 25369006.
- 18) Lissoni P et al; *J Pineal Res* 1997 Aug;23(1):15-9; PMID 9379341.
- 19) Lissoni P et al; *Eur J Cancer* 1996 Jul; 32A(8):1340-3 ; PMID8869096.
- 20) Lissoni P et al ; *Cancer* 1994 Feb 1;73(3):669-701 ; PMID 8299092.
- 21) Hansen MV et al ; *Int j Breast Cancer* 2014 ; 2014:416531 ;PMID 25328711
- 22) Rosenberg SL et al ; *Laryngoscope* 1998 Mar;108(3):305-10 ;PMID 9504599.
- 23) Dolberg OT et al; *Am J Psychiatry* 1998 Aug;155(8):1119-21; PMID 9699707
- 24) Jain SV et al; *Sleep Med* 2015 May; 16(5):637-44 ; PMID 25862116.
- 25) Lissoni P et al; *Eur J Cancer* 1999 Nov;35(12):16788-92;PMID 10674014
- 26) Wang YM et al, *Cancer Chemother Pharmacol* 2012 May;69(5):1213-20; PMID 22271210.
- 27) Tooley GA et al; *Biol Psychol* 2000 May;53(1):69-78;PMID 10876066.
- 28) Leone M et al; *Cephalalgia* 1996 Nov;16(7):494-6;PMID 8933994.
- 29) Shamir E et al; *J Clin Psychiatry* 2000 May;61(5):373-7;PMID 10847313.
- 30) Andrade C et al; *J Clin Psychiatry* 2001 Jan;62(1):41-5 ;PMID 11235927.
- 31) Jan JE et al; *J Pineal Res* 2000 Aug;29(1):34-9;PMID 10949538.
- 32) Lissoni P et al; *J Pineal Res* 1996 Nov;21(4):239-42;PMID 8989723.
- 33) Lissoni P et al; *J Biol Regul Homeost Agents* 1995 Jan-Mar;9(1):31-3 ; PMID 8553906.
- 34) Brzezinski A et al; *Sleep Med Rev* 2005 Feb;9(1):41-50; PMID 15649737.
- 35) Cerea G et al; *Anticancer Res* 2003 Mar-Apr;23(2C):1951-4;PMID 12820485.
- 36) Lissoni P et al; *J Pineal Res* 2003 Aug ; 35(1):12-5;PMID 12823608.
- 37) Lewy AJ et al; *Psychiatry Res* 1998 Jan 16;77(1):57-61 ; PMID 10710176.
- 38) Drake MJ et al; *J Urol* 2004 Mar;17 (3):1199-202 ; PMID 14767300
- 39) Cavallo A et al; *Pediatr Diabetes* 2004 Mar ; 5(1):26-31 ; PMID 15043687.
- 40) Scheer FA et al; *Hypertension* 2004 Feb;43(2):192-7;PMID 14732734.
- 41) Campos FL et al ; *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Nov 1;170(9):947-51;PMID 15306531.
- 42) Coppola G et al; *Brain Dev* 2004 Sep;26(6):373-6;PMID 15275698.
- 43) Gupta M et al; *Epilepsy Behav* 2004 Jun;5(3):316-21 ; PMID 15145300.
- 44) Ivanova DS et al; *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* ; 2014;114(5):75-7;PMID 24988965.
- 45) Datieva VK et al ; *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2013;113(7 Pt2):77-81 ; PMID 23994935.
- 46) Medeiros CA et al; *J Neurol* 2007 Apr;254(4):459-64 ; PMID 17404779.
- 47) Song GH et al ; *Gut* 2005 Oct;54(10):1402-7;PMID 15914575.
- 48) Lu WZ et al; *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Nov 15;22(10):927-34 ; PMID 16268966.
- 49) Wirz-Justice A et al; *J Psychiatr Res* 1990;24(2):129-37;PMID 2213636.
- 50) Danilenko KV en Puytilov AA ; *Neuropsychopharmacology* 2005 Jul;30(7):1345-52; PMID 15714224.
- 51) Romo-Nava F et al; *Bipolar Disord* 2014 Jun;16(4):410-21;PMID24636483.
- 52) Gogenur ! et al; *J Pineal Res* 2014 Aug;57(1):10-5;PMID 24708480.
- 53) Hansen MV et al; *Breast Cancer Res Treat* 2014 Jun;145(3):683-95;PMID 24756186.
- 54) Chen WY et al; *Breast Cancer Res Treat* 2014 Jun;145(2):381-8;PMID 24718775.
- 55) Bourne RS et al; *Crit Care* 2008;12(20):R52;PMID 18423009.
- 56) Braam W et al; *J Child Neurol* 2008 Jun;23(6):649-54;PMID 18539989.
- 57) Rimmele U et al ; *Psychopharmacology (Berl)*, 2009 Mar;20294):663-72;PMID 18853147.

- 58) Mowafi HA en Ismail SA ; Anesth Analg 2008 Oct; 107(4):1422-6 ; PMID 18806063.
- 59) Ismail SA en Mowafi HA ; Anesth Analg 2009 Apr;108(4):1164-51;PMID 19299777.
- 60) Nunes DM et al; Braz J Med Biol Res 2008 Oct;41(10):926-31;PMID 19030713.
- 61) Green EA et al; Cardiovasc Ther ; 2014Jun;32(3):105-12;PMID 24495468.
- 62) Cagnacci A et al; Am J Hypertens 2005 Dec;18(12 Pt 1):1614-8;PMID 16364834
- 63) Al-Aama T et al; Int J Geriatr Psychiatry 2011;26(7):687-94 ;PMID 20845391.
- 64) Celinski K et al ; J Pineal Res 2011 May;50(4):389-94 ; PMID21362032.
- 65) Pereira Rde S ; J Pineal Res 2006 Oct;41(3):195-200 ;PMID 16948779.
- 66) Wright B et al; J Autism Dev Disord 2011 Feb;41(2):175—84 ; 20535539.
- 67) Hussain SA et al ; j Pineal Res 2011 Apr;50(3):267-71;PMID 21158908.
- 68) Stefani LC et al ; PLoS One 2013 Oct 2;8(10):e74107 ;PMID 25947930.
- 69) Schwertner A et al; Pain 2013 Jun; 154(6):874-81 ; PMID 23602498.
- 70) De Matos Cavalcante AG et al ; J Pineal Res 2012 Oct;53(3):238-44 ; PMID 22507631.
- 71) Del Fabbro E ; J Clin Oncol 2013 Apr 1 ; 31(10):1271-6; PMID 23439759.
- 72) Goldberg-Stern H et al; J Child Neurol 2012 Dec;27(12):1524-8;PMID 22378657.
- 73) Kotlarczyk MP et al; J Pineal Res 2012 May;52(4):414-26 ; PMID 22220591.
- 74) Zaslavskaja RM et al; Klin Med (Mosk) 2008;86(9):64-7;PMID 19048842.
- 75) Spong J et al; Spinal Cord 2014 Aug;52(8):629-34 ; PMID 24891007.
- 76) De Castro-Silva C et al; J Pineal Res 2010 Jan;48(1):65-71 ; PMID 20025642.
- 77) Shamir E et al; Arch Gen Psychiatry 2001 Nov;58(11):1049-52; PMID 11695951.
- 78) Amstrup AK et al; Clin Endocrinol (Oxf). 2015 Sep 9.PMID 26352863
- 79) Berk L et al ; Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 Jul 1;68(3):852-7; PMID 17418968.
- 80) Van der Heijden KB et al; J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007 Feb;46(2):233-41 ; PMID 17242627.
- 81) Fischer TW et al; Br J Dermatol 2004 Feb;150(2):341-5; PMID 14996107.
- 82) Aly H et al ; J Perinatol 2015 Mar;35(30):186-91;PMID 25393080.