



## Melatonin zur Erholung nach Herzinfarkt

Bezug Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, de la Torre-Hernandez JM, et al. Nützlichkeit einer frühzeitigen Behandlung mit Melatonin zur Reduzierung der Infarktgröße bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, die eine perkutane Koronarintervention erhalten (aus dem Melatonin-Zusatz in der Studie „Acute Myocardial Infarction Treated With Angioplasty“). *Bin J Cardiol.* 2017;120(4):522-526. Studienziel Es sollte bewertet werden, ob die Behandlungswirkung einer hochdosierten Melatonintherapie bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) durch die Zeit bis zur Verabreichung im Verhältnis zum kardialen Ereignis beeinflusst wird. Entwurf Die Autoren führten eine Post-hoc-Analyse des Melatonin-Zusatzstoffes in der MARIA-Studie (Acute Myocardial Infarction Treated With Angioplasty) (NCT00640094) durch, in der &hellip;



### Bezug

Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, de la Torre-Hernandez JM, et al. Nützlichkeit einer frühzeitigen Behandlung

mit Melatonin zur Reduzierung der Infarktgröße bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, die eine perkutane Koronarintervention erhalten (aus dem Melatonin-Zusatz in der Studie „Acute Myocardial Infarction Treated With Angioplasty“). *Bin J Cardiol.* 2017;120(4):522-526.

## **Studienziel**

Es sollte bewertet werden, ob die Behandlungswirkung einer hochdosierten Melatonintherapie bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) durch die Zeit bis zur Verabreichung im Verhältnis zum kardialen Ereignis beeinflusst wird.

## **Entwurf**

Die Autoren führten eine Post-hoc-Analyse des Melatonin-Zusatzstoffes in der MARIA-Studie (Acute Myocardial Infarction Treated With Angioplasty) (NCT00640094) durch, in der STEMI-Patienten randomisiert Melatonin (intravenöser und intrakoronarer Bolus) oder Placebo während einer primären perkutanen Koronarintervention (PCI) zugeteilt wurden.

## **Teilnehmer**

Die MARIA-Studie umfasste 146 Patienten, die sich innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Brustschmerzen mit STEMI vorstellten. Die Teilnehmer wurden randomisiert und erhielten während der primären PCI intravenöses und intrakoronares Melatonin (n=73) oder Placebo (n=73).

## **Medikation und Dosierung studieren**

Die Teilnehmer der MARIA-Studie erhielten 12 mg Melatonin intravenös als kontinuierliche Infusion für 60 Minuten. Diese Dosis erhöht den Melatonin-Blutspiegel etwa 12.000-mal höher als die höchsten nächtlichen Werte. Zusätzlich erhielten die Patienten einen Bolus von 2 mg intrakoronarem Melatonin, das

durch den PCI-Führungskatheter verabreicht wurde, nachdem der Blutfluss zu der mit dem Infarkt verbundenen Arterie wiederhergestellt war.

## **Zielparameter**

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der ursprünglichen MARIA-Studie war die Bestimmung, ob die Behandlung mit Melatonin die Infarktgröße verringert, die durch die kumulative Freisetzung von Alpha-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase bestimmt wird (Fläche unter der Kurve: 0 bis 72 h). Sekundäre Endpunkte waren klinische Ereignisse, die innerhalb der ersten 90 Tage auftraten: Tod, anhaltende ventrikuläre Arrhythmien, Reanimation nach Herzstillstand, kardiogener Schock, Herzinsuffizienz, schwere Blutungen, Schlaganfall, Notwendigkeit einer Revaskularisierung, rezidivierende Ischämie, Reinfarkte und Rehospitalisierung.<sup>1</sup>

Im vergangenen Jahr gab es starke Hinweise darauf, dass Melatonin nützlich gewesen sein sollte.

Die hier überprüfte Studie ist eine sekundäre Post-hoc-Analyse von Daten aus der MARIA-Studie. Die Autoren teilten die in der MARIA-Studie behandelten Patienten in 3 Gruppen (Tertile) ein, basierend auf der Zeit zwischen Symptombeginn und „Ballonzeit“ (wenn der Ballon aufgeblasen wird, um den Fluss während der PCI wiederherzustellen):

- Erstes Tertil: 136 ± 23 Minuten
- Zweites Tertil: 196 ± 19 Minuten
- Drittes Tertil: 249 ± 41 Minuten

Sie verwendeten statistische Analysen, um die Beziehungen zwischen Behandlungseffekt und Zeit zu beurteilen.

## Wichtige Erkenntnisse

Dies ist die zweite von 2 wichtigen Veröffentlichungen aus der MARIA-Studie zu Melatonin und Herzinfarkten in diesem Jahr. Diese Studie untersuchte, ob die Behandlungswirkung einer Melatonintherapie bei Patienten mit STEMI durch die Zeit bis zur Verabreichung beeinflusst wird.

Die ursprüngliche MARIA-Studie begann 2007 und war eine monozentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie zur intravenösen Verabreichung von Melatonin. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Januar 2017 veröffentlicht.<sup>2</sup>

Die vorliegende Analyse wurde im August 2017 veröffentlicht und untersuchte den Effekt der Zeit bis zur Melatonin-Gabe bei MIs. Die Informationen aus diesen beiden Studien sind relevant.

Die erste Veröffentlichung der MARIA-Ergebnisse im Januar zeigte wenig Nutzen der Melatonin-Verabreichung. Die Baseline-Charakteristika zwischen den Gruppen waren ähnlich. Die Größe des Myokardinfarkts, die mittels MRT innerhalb einer Woche nach dem Eingriff bestimmt wurde, unterschied sich nicht zwischen der Melatonin- und der Placebo-Gruppe ( $P=0,63$ ). Die Infarktgröße 130 Tage nach der primären PCI, durchgeführt bei 91 Patienten (72,8 %), zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $P=0,27$ ). Die Wiederherstellung des linksventrikulären Volumens und der Ejektionsfraktion (LVEF) von 6 bis 130 Tagen nach dem Eingriff war nicht signifikant unterschiedlich, obwohl die Placebogruppe zu höheren Volumina tendierte ( $60,0 \pm 10,4$  % gegenüber  $53,1 \pm 12,5$  %;  $P=0,008$ ). Sowohl das linksventrikuläre enddiastolische als auch das endsystolische Volumen waren in der Placebogruppe niedriger ( $P=0,01$ ). Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach 1 Jahr war in beiden Gruppen vergleichbar ( $P=0,150$ ). Daher war in einer nicht eingeschränkten STEMI-Population intravenöses und intrakoronares Melatonin nicht mit einer Verringerung der

Infarktgröße verbunden und hat eine ungünstige Wirkung auf die ventrikulären Volumina und die LVEF-Entwicklung.<sup>2</sup>

Bei den Patienten im ersten Tertil, die sich dem Eingriff früher nach Beginn der Symptome unterzogen, war die Infarktgröße bei den mit Melatonin behandelten Probanden im Vergleich zu Placebo signifikant kleiner ( $14,6 \pm 14,2$  vs.  $24,9 \pm 9,0$  %;  $P = 0,003$ ).

Andererseits war die Behandlung mit Melatonin bei den im dritten Tertil eingeschlossenen Patienten mit einer größeren Infarktgröße verbunden ( $20,5 \pm 8,7$  % vs.  $11,2 \pm 5,2$  %;  $P = 0,001$ ).

## **Implikationen üben**

Jeder hätte gerne eine einfache Intervention, die einem Patienten während und nach einem Herzinfarkt gegeben werden kann, die die langfristigen Schäden verringert und die Genesung beschleunigt.

In diesen Rezensionen berichten wir im Allgemeinen über gute Nachrichten; die MARIA-Studie bildet so etwas wie eine Ausnahme von dieser Regel. Die Intervention hat diesen Patienten keinen Nutzen gebracht, aber ehrlich gesagt ist es keine Intervention, die ein Naturheilarzt in Betracht ziehen würde – es liegt außerhalb unseres Rahmens und sicherlich außerhalb unserer Philosophie.

Im vergangenen Jahr gab es starke Hinweise darauf, dass Melatonin nützlich gewesen sein sollte. Eine Studie vom Juni 2017 berichtete, dass Melatonin myokardiale Ischämie/Reperfusionsschäden bei Ratten lindert.<sup>3</sup> Es unterdrückt auch die Blutplättchenaktivierung, die durch kardiale Ischämie/Reperfusionsschäden ausgelöst wird.<sup>4</sup>

Vielleicht war die MARIA Melatonin-Dosis einfach zu hoch oder zu intensiv. Vielleicht erreichte es das Herz zu spät, um noch

von Nutzen zu sein.

Vor einem Jahr berichteten Javanamard et al., dass sie eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie mit 39 Patienten (32 Männer und 7 Frauen) mit koronarer 3-Gefäß-Krankheit durchgeführt hatten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterzogen hatten. Von diesen Patienten erhielten 20 1 Monat lang vor dem Schlafengehen 10 mg Melatonin oral. Die 19-köpfige Kontrollgruppe erhielt Placebo. Die mittleren Konzentrationen von 3 Markern der Endothelzellfunktion, einschließlich des interzellulären Adhäsionsmoleküls (ICAM), des vaskulären Zelladhäsionsmoleküls (VCAM) und des C-reaktiven Proteins (CRP), zeigten statistisch signifikante Reduktionen in der Melatoningruppe. Es gab eine statistisch signifikante Abnahme des Serumstickstoffmonoxids (NO) in der Kontrollgruppe, aber keine Veränderung in der Melatoningruppe.<sup>5</sup>

Das ist verwirrend. Wir hatten gehofft, dass die MARIA-Studie eine klare Rechtfertigung dafür liefern würde, Melatonin aggressiv für die Verwendung bei Patienten mit Herzinfarkten oder Ballonverfahren einzusetzen, um Gewebeschäden zu begrenzen und die Genesung zu beschleunigen. In diesem Fall macht das Timing einen großen Unterschied; Eine frühzeitige Verabreichung könnte sich immer noch als nützlich erweisen, aber eine spätere Behandlung könnte nach hinten losgehen.

Die Harvard-Forscherin Eva Schernhammer berichtete im Mai 2017, dass es einen signifikanten umgekehrten Zusammenhang zwischen der Melatoninsekretion und dem MI-Risiko gibt, wobei eine geringere Melatoninsekretion signifikant mit einem höheren MI-Risiko verbunden ist. Das Odds Ratio (OR) für jedes um eine Einheit niedrigere logarithmisch transformierte Sulfatoxymelatonin/Kreatinin-Verhältnis betrug 1,51 (95 % Konfidenzintervall [CI]: 1,16-1,96). Frauen in der höchsten Kategorie hatten ein geschätztes absolutes MI-Risiko von 84 Fällen pro 100.000 Personenjahren im Vergleich zu 197 Fällen pro 100.000 Personenjahren in der niedrigsten Kategorie. Die

Assoziation wurde durch den BMI stark modifiziert (P-Wert für Interaktion = 0,02).<sup>6</sup>

In einer Studie aus dem Jahr 2014 über Unterkörperischämie und Reperfusion während der Reparatur der Bauchaorta reduzierte eine 50-mg-Dosis Melatonin plus eine postoperative Dosis von 30 mg oxidativen Stress und Myokardschäden.<sup>7</sup>

Es ist klar, dass Melatonin hilfreich sein kann, wir brauchen wahrscheinlich nur die richtige Dosis zur richtigen Zeit. Wir sind noch nicht da.

1. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ, et al. Eine unizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit Parallelgruppen zu Melatonin als Zusatz bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die sich einer primären Angioplastie unterziehen Begründung. *Contemp Clin Trials*. 2007;28(4):532-539.
2. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, de la Torre-Hernandez JM, et al. Wirkung von intravenösem und intrakoronarem Melatonin als Zusatz zu einer primären perkutanen Koronarintervention bei akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt: Ergebnisse des Melatonin-Zusatzes bei akutem Myokardinfarkt, behandelt mit Angioplastie-Studie. *J Zirbeldrüse Res*. 2017;62(1).
3. Yu L., Gong B., Duan W., et al. Melatonin verbessert die myokardiale Ischämie/Reperfusionsschädigung bei Ratten mit Typ-1-Diabetes durch Erhalt der mitochondrialen Funktion: Rolle der AMPK-PGC-1 $\alpha$ -SIRT3-Signalübertragung. *Wissenschaftlicher Rep*. 2017;7:41337.
4. H. Zhou, D. Li, P. Zhu et al. Melatonin unterdrückt die Blutplättchenaktivierung und -funktion gegen kardiale

Ischämie/Reperfusionsschädigung über PPAR $\gamma$ /FUNDC1/Mitophagie-Wege. *J Zirbeldrüse Res.* 2017;63(4).

5. Javanmard SH, Heshmat-Ghahdarjani K, Mirmohammad-Sadeghi M, Sonbolestan SA, Ziayi A. Die Wirkung von Melatonin auf die endotheliale Dysfunktion bei Patienten, die sich einer Koronararterien-Bypass-Operation unterziehen. *Adv. Biomed. Res.* 2016;5:174.
6. McMullan CJ, Rimm EB, Schernhammer ES, Forman JP. Eine verschachtelte Fall-Kontroll-Studie zum Zusammenhang zwischen Melatoninsekretion und Myokardinfarkt. *Herz.* 2017;103(9):694-701.
7. Gögenur I, Küçükakin B, Panduro Jensen L, Reiter RJ, Rosenberg J. Melatonin reduziert die kardiale Morbidität und Marker der myokardialen Ischämie nach elektiver Reparatur einer abdominalen Aortenaneurysma: eine randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie. *J Zirbeldrüse Res.* 2014;57(1):10-15.

**Besuchen Sie uns auf: [natur.wiki](http://natur.wiki)**