

Melatonine bestrijdt COVID-19

Dr. Wiebe Braam*, arts np

Begin 2020 werd Nederland overvallen door het coronavirus. Ongetwijfeld zullen er geneesmiddelen gevonden worden. En hopelijk komt er begin 2021 een vaccin tegen COVID-19 beschikbaar. Maar het duurt misschien jaren voor er een effectieve behandeling beschikbaar is. De luxe om hierop te wachten hebben we niet. Eind 2020, als het griepseizoen begint, komt er waarschijnlijk een tweede golf COVID-19 patiënten. Er is dus een grote behoefte aan een of meer veilige geneesmiddelen die nu al gebruikt kunnen worden om de gevolgen van een besmetting met het coronavirus te beperken. Een van deze middelen kan melatonine zijn.¹⁻⁷

Melatonine kan ingezet worden als profylactisch geneesmiddel om mensen die besmet zijn geraakt met het coronavirus, te beschermen tegen echt ziek worden. Melatonine kan ook therapeutisch gebruikt worden bij mensen die al ziek zijn. Het doel hiervan is de ernst van de ziekte COVID-19 te beperken en de kans op longcomplicaties zo klein mogelijk te maken. Melatonine kan gegeven worden in combinatie met andere geneesmiddelen. Het is een veilig en goedkoop middel en kan zonder problemen in grote hoeveelheden worden geproduceerd.

WAT MELATONINE DOET

Melatonine is een lichaamseigen stof die 's nachts in de pijnappelklier in de hersenen wordt aangemaakt en die onder meer betrokken is bij het regelen van ons slaap-waakritme. Daarnaast vervult melatonine enkele andere essentiële functies.⁹ Zo is melatonine werkzaam als antioxidant en is het betrokken bij de afbraak van schadelijke stoffen die ons lichaam binnenkomen. Ook heeft melatonine een antivirale en ontstekingsremmende werking. Het draagt bij aan de lichamelijke afweer tegen bacteriën en virussen door onder meer T-cellen (speciale witte bloedcellen), te activeren.

Melatonine speelt een centrale regulerende rol bij het aansturen van deze processen en bij het dag-nachtritme van de verschillende stofwisselingsprocessen en de energiebalans. Deze balans zorgt ervoor dat de lichaamsprocessen tijdens de actieve fase overdag gericht zijn op energie leveren, zoals eten, vertering, opname van voedingsstoffen, opslaan van reserves en levering van energie door voedingsstoffen te verbranden. Tijdens de rustfase 's nachts wordt juist energie uit opgeslagen reserves gehaald om de lichaamsprocessen tijdens de slaap te kunnen laten voortgaan. Melatonine zet daartoe onder meer bepaalde genen in het DNA 'aan' of juist 'uit' als de melatoninespiegel 's avonds stijgt. Als 's morgens de melatoninespiegel daalt, gebeurt het omgekeerde. De genen die waren 'aangezet' worden 'uitgezet' en andersom. Een tekort aan melatonine leidt er daardoor op den duur toe dat er minder

aanmaak van insuline (suikerziekte) plaatsvindt en dat cellen ongevoeliger worden voor de werking van insuline (suikerziekte),¹⁰ Andere gevolgen zijn toename van vetopslag (overgewicht)¹¹ en toename van de aanmaak van vetten (hart- en vaatziekten)¹². Melatoninetekort speelt dus een rol bij alle belangrijke risicofactoren voor het ernstiger verloop van een corona-infectie.⁵

WAT DOET MELATONINE BIJ COVID-19?

Als sprake is van een virusinfectie activeert ons lichaam het immuunsysteem om het betrokken virus te bestrijden. Het coronavirus veroorzaakt echter zo'n heftige reactie van het immuunsysteem, dat het NLRP3-inflammasoom wordt geactiveerd en het lichaam overmatig veel cytokinen (afweerstoffen) produceert. Deze extreme reactie (cytokinenstorm) kan leiden tot de uitstoot van zoveel cytokinen dat niet alleen het virus wordt aangevallen, maar ook eigen weefselcellen.^{1,8} Dit proces doet zich vooral in de longen voor en kan in korte tijd een ernstige dubbele longontsteking met heftige benauwdheid veroorzaken. Beademing is dan vaak noodzakelijk.

Melatonine is ontstekingsremmer en antioxidant tegelijkertijd. Het is werkzaam tegen door virussen veroorzaakte acute longbeschadiging (ALI = acute lung injury) en het acute respiratory distress syndroom (ARDS).^{3,8} Dit zijn de complicaties die leiden tot langdurige opnames op de IC vanwege de noodzakelijke beademing. Het zijn ook de belangrijkste oorzaken van overlijden aan een corona-infectie. Melatonine remt verder het NLRP3-inflammasoom en draagt er daardoor toe bij dat het immuunsysteem minder snel ontregeld raakt ('cytokinenstorm') bij een ernstige virusinfectie als COVID-19.⁸

Coronapatiënten ondervinden veel last van slaapproblemen. Voldoende slaap is zoals bekend van groot belang bij de genezing van iedere infectieziekte, ongeacht de oorzaak ervan. Melatonine verlicht slaapproblemen en bevordert daarmee het herstel.

ARGUMENTEN VOOR TOEPASSING VAN MELATONINE BIJ COVID-19

Wetenschappers uit verschillende landen wijzen erop dat melatonine bescherming kan bieden bij een besmetting met het coronavirus en de ernst van het ziektebeloop bij COVID-19 kan beperken. Hiervoor zijn vier zwaarwegende argumenten aan te voeren.

1. Het gunstige effect van melatonine op de weerstand tegen infectieziekten en de regulatie van het immuunsysteem is ruimschoots aangetoond. Dat geldt ook voor de complicaties in de longen, namelijk de acute longbeschadiging (ALI = acute lung injury) en het acute respiratory distress syndroom (ARDS).³ Deze complicaties leiden tot langdurige opnames op de IC-afdeling vanwege de noodzakelijke beademing.

2. Uit dierproeven blijkt dat melatonine effectief is bij de behandeling van met het coronavirus besmette muizen en bij op COVID-19 lijkende infectieziekten als SARS.^{2,3}
3. Een aantal risicofactoren om na een besmetting met het coronavirus COVID-19 te krijgen en op een ernstiger beloop hiervan, hebben te maken met lage melatoninespiegels. Dit geldt met name voor mensen ouder dan 65 jaar. De helft van de patiënten die met COVID-19 in het ziekenhuis zijn opgenomen, is ouder dan 65 jaar. Van de overledenen (die getest zijn) is driekwart ouder dan 75 jaar. Dat leeftijd een risicofactor is, kan te maken hebben met de afname van de melatonineproductie als je ouder wordt.^{8,13} De nachtelijke melatoninespiegel van zestigplussers is de helft lager dan die van twintigjarigen. De melatoninespiegel van mensen met overgewicht, diabetes en hart- en vaatziekten is vaak nog lager.¹¹ Dat de ziekte bij kinderen zo mild verloopt, komt wellicht mede doordat kinderen tot in de puberteit juist twee- tot driemaal zoveel melatonine aanmaken als jongvolwassenen.¹²
4. Mensen die negatief getest worden op het coronavirus en bij wie het virus dus niet gevonden wordt, blijken vaker melatonine te slikken dan mensen bij wie de test positief uitvalt.¹⁴

WANNEER KAN MELATONINE BIJ DE BEHANDELING WORDEN INGEZET?

De ontwikkeling van nieuwe medicijnen kost miljoenen en het duurt jaren voordat de medicijnautoriteiten een nieuw middel hebben goedgekeurd. Melatonine kan echter direct worden ingezet omdat het al jarenlang wordt gebruikt en een erkend veilig middel is.

Een behandeling met melatonine moet niet te lang op zich laten wachten. Medisch specialisten uit de VS, Israël en Rusland noemen verschillende redenen waarom melatonine bij COVID-19-verschijnselen al in de beginfase van de ziekte zou moeten worden gegeven om het risico op een ernstig beloop zo klein mogelijk te maken.² Daardoor zouden er minder mensen met corona op de IC hoeven te belanden. Al eerder wezen Chinese corona-artsen op het gebruik van melatonine bij de behandeling van coronapatiënten.³ Het eerste grote dubbelblind onderzoek naar het effect van een behandeling met melatonine bij COVID-19 is in april gestart in een aantal Spaanse ziekenhuizen.¹⁵ Het onderzoek wordt uitgevoerd bij mensen die in de gezondheidszorg werken en daarmee een verhoogd risico lopen op infectie met het coronavirus.

****Dr. Wiebe Braam, arts np***

Wiebe Braam is gepromoveerd op het gebruik van melatonine en initiatiefnemer & moderator van het Wetenschappelijk Melatonine Platform (www.melatonine.nu; braam@planet.nl)

Referenties

1. Reiter RJ, Abreu-Gonzalez P, Marik PE, Dominguez-Rodriguez A. Therapeutic Algorithm for Use of Melatonin in Patients With COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:226. Published 2020 May 15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574327/>
2. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? Published online ahead of print, 2020 Apr 29. *Int Rev Immunol*. 2020;1-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347747>
3. Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. Published online ahead of print, 2020 Mar 23. *Life Sci*. 2020;117583. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217117>
4. Cheng F, Rao S, Mehra R. COVID-19 treatment: Combining anti-inflammatory and antiviral therapeutics using a network-based approach [published online ahead of print, 2020 Jun 30]. *Cleve Clin J Med*. 2020;10.3949/ccjm.87a.ccc037 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32606050/>
5. Simko F, Reiter RJ. Is melatonin deficiency a unifying pathomechanism of high risk patients with COVID-19? [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *Life Sci*. 2020;256:117902. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504754/>
6. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Dominquez-Rodriguez A, Marik PE, Abreu-Gonzalez P. Melatonin Inhibits COVID-19-induced Cytokine Storm by Reversing Aerobic Glycolysis in Immune Cells: A Mechanistic Analysis [published online ahead of print, 2020 May 11]. *Med Drug Discov*. 2020;6:100044. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32395713/>
7. Anderson G, Reiter RJ. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. *Rev Med Virol*. 2020;30(3):e2109. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314850/>
8. Hardeland R, Tan DX. 2020. Protection by melatonin in respiratory diseases: valuable information for the treatment of COVID-19. *Melatonin Research*. 3, 3 (Jun. 2020), 264-275. <http://melatonin-research.net/index.php/MR/article/view/84>
9. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):434-443. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28503116/>
10. Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, Dehdashtian E, Hemati K, Mehrzadi S. Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:30. Published ahead of print 2020 Apr 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32280378>
11. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res*. 2014;56(4):371-381. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24654916/>
12. Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Ojike NI, et al. Melatonin and Human Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(2):122-132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27450357/>
13. Kennaway, DJ, Lushington, K, Dawson, D, Lack, L, van den Heuvel, C, & Rogers, N (1999). Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and aging: New results and a critical review of the literature. *J Pineal Res*. 27(4), 210-220. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10551768/>
14. Jehi L, Ji X, Milinovich A, et al. Individualizing risk prediction for positive COVID-19 testing: results from 11,672 patients [published online ahead of print, 2020 Jun 10]. *Chest*. 2020;S0012-3692(20)31654-8. doi:10.1016/j.chest.2020.05.580. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286244/>
15. García IG, Rodriguez-Rubio M, Mariblanca AR, et al. A randomized multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of melatonin in the prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in high-risk contacts (MeCOVID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):466. Published 2020 Jun 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32493475/>