

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG  
PD Dr. Dr. CORINNA SELIGER-BEHME  
NEUROLOGIE

**Der Einfluss von Metformin auf das progressionsfreie und Gesamtüberleben  
bei Patienten mit hochgradigen Gliomen**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Christian Luber

2023



AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG  
PD Dr. Dr. CORINNA SELIGER-BEHME  
NEUROLOGIE

**Der Einfluss von Metformin auf das progressionsfreie und Gesamtüberleben  
bei Patienten mit hochgradigen Gliomen**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Christian Luber

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig  
1. Berichterstatter: PD Dr. Dr. Corinna Seliger-Behme  
2. Berichterstatter: PD Dr. med. habil. Caroline Brandl

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Februar 2023

## **Selbständigkeitserklärung**

Ich, Christian Lubber, geboren am 30.07.1991 in Sulzbach-Rosenberg, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

2-HG	2-Hydroxyglutarat
AML	Akute myeloische Leukämie
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body mass index
BTIC	Brain tumor initiating cell
CD	Cluster of differentiation
CI	Konfidenzintervall
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
CSC	Cancer stem cell
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPP4	Dipeptidylpeptidase IV
FET-PET	<sup>18</sup> F-Fluorethylthyrosin-Positronenemissionstomographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GBM	Glioblastoma multiforme
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSC	Glioblastoma stem cell
HGG	Hochgradige Gliome
HR	Hazard ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
LDL	Low density lipoprotein
LOH1p19q	kombinierter Verlust der Allele (loss of heterozygosity) auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p) und dem langen Arm von Chromosom 19 (19q)
MBP	Maltose-binding protein
MGMT	O <sup>6</sup> -Methylguanin-DNA-Methyltransferase
mTOR	mammalian target of Rapamycin
NADP	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NADPH	reduzierte Form und NADP
OAD	orales Antidiabetikum
OS	Overall survival
OSP	Oligodendrocyte-specific protein
PCV	Chemotherapieschema mit den Wirkstoffen Procarbazin, Lomustin, Vincristin
PFS	Progression free survival
SD	Standardabweichung
TMZ	Temozolomid
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
α-KG	α-Ketoglutarat

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	11
1.1	Gliome und andere Hirntumore .....	11
1.1.1	Hirntumore und ihr Ursprung.....	11
1.1.2	Entstehung von Gliomen.....	12
1.1.2.1	Theorie der Tumorstammzellen.....	13
1.1.2.2	Mutationen in der Gliomgenese.....	15
1.2	Gliome der WHO-Grade III und IV.....	15
1.2.1	WHO-Klassifikation .....	16
1.2.2	Häufigkeit, Inzidenz, Prävalenz.....	17
1.2.3	Faktoren mit Einfluss auf das Gliomrisiko .....	17
1.2.4	(Erst-)Symptome bei Gliomerkrankung.....	18
1.2.5	Diagnostik .....	18
1.2.6	Therapie.....	19
1.2.7	Mortalität .....	20
1.2.7.1	Überleben bei Gliomen.....	20
1.2.7.2	Faktoren mit Einfluss auf das Überleben.....	21
1.2.8	Molekulare Marker .....	22
1.2.8.1	Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) .....	22
1.2.8.2	MGMT-Promoter-Methylierung.....	24
1.2.8.3	1p/19q-Kodeletion .....	25
1.3	Diabetes und Gliome .....	25
1.3.1	Charakteristika des Diabetes mellitus .....	25
1.3.2	Diabetes und Tumore .....	27
1.3.3	Diabetes und dessen Einfluss auf Gliome .....	28
1.3.3.1	Verringerte Inzidenz für hochgradige Gliome bei Diabetikern .....	28
1.3.3.2	Erhöhte Mortalität bei Diabetikern mit hochgradigen Gliomen.....	28
1.4	Metformin und Gliome .....	29

1.4.1	Wirkweise.....	29
1.4.2	Metformin und sein Einfluss auf Tumorinzidenz und -mortalität.....	31
1.4.3	Metformin und Gliome.....	32
1.5	Fragestellung der Arbeit .....	33
2	Patienten und Methoden .....	34
2.1	Datenquelle und Studienpopulation.....	34
2.2	Datenerhebung.....	36
2.2.1	Bereits im Datensatz enthaltene Parameter.....	36
2.2.2	Recherche in der Arztbriefdatenbank des Tumorzentrums .....	36
2.2.3	Versendung der Fragebögen .....	37
2.3	Recherche und Auswertung .....	39
2.4	Statistische Analyse .....	40
3	Ergebnisse .....	42
3.1	Beschreibung des Studienkollektivs .....	42
3.1.1	WHO-Grad.....	42
3.1.2	Geschlecht.....	42
3.1.3	Diagnosejahr.....	43
3.1.4	Alter bei Diagnose.....	43
3.1.5	Histologische Diagnose .....	44
3.1.6	Molekulare Marker .....	45
3.1.7	Karnofsky-Index.....	47
3.1.8	Tumorbezogene Primärtherapie .....	47
3.1.9	Resektionsgrad.....	49
3.1.10	Body Mass Index (BMI) .....	49
3.1.11	Diabetes .....	51
3.1.12	Metformin und andere Diabetesmedikation .....	52
3.2	Univariate Berechnung von Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben.....	55



3.2.1	WHO-Grad.....	55
3.2.2	Geschlecht.....	56
3.2.3	Diagnosejahr.....	56
3.2.4	Alter bei Diagnose.....	56
3.2.5	Histologische Diagnose .....	59
3.2.6	IDH1-Status .....	61
3.2.7	MGMT-Status.....	63
3.2.8	Karnofsky-Index (Karnofsky performance status scale).....	63
3.2.9	Tumorbezogene Primärtherapie .....	66
3.2.10	Resektionsgrad.....	67
3.2.11	Body Mass Index (BMI) .....	67
3.2.12	Diabetes mellitus .....	68
3.2.13	Metformin und andere Diabetesmedikamente .....	70
3.2.13.1	Univariate Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier .....	70
3.2.13.1.1	WHO-Grad .....	71
3.2.13.1.2	Diabetes .....	74
3.2.13.1.3	IDH1-Status.....	75
3.2.13.1.4	Andere Diabetesmedikamente .....	76
3.2.13.2	Multivariate Cox-Regression .....	76
3.2.13.2.1	WHO-Grad .....	77
3.2.13.2.2	IDH1-Status.....	77
3.2.13.2.3	Geschlecht .....	77
3.2.13.2.4	Alter bei Diagnose .....	78
3.2.13.2.5	Andere Diabetesmedikamente .....	78
4	Diskussion.....	79
4.1	Diabetes führt zu einem reduzierten Überleben .....	79
4.2	Metformin führt zu geringerer Proliferation und erhöhter Apoptose bei Gliomzellen.....	80

4.3	Gliome vom WHO-Grad III haben häufiger eine Mutation der Isocitrat-Dehydrogenase.....	81
4.4	Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase führen bei Gliomen vom WHO-Grad III zu längerem Überleben .....	82
4.5	Frühere Studien wiesen auf Überlebensvorteil bei Gliompatienten durch Metformintherapie hin.....	82
4.6	Metformin verlängert univariat das Überleben bei Diabetikern mit hochgradigen Gliomen .....	84
4.7	Metformin führt in der Subgruppe der Patienten mit Gliomen vom WHO-Grad III zu längerem progressionsfreien und Gesamtüberleben.....	84
4.8	Möglicher Zusammenhang zwischen Überlebensvorteil durch Metformintherapie bei WHO-Grad III-Gliomen mit tumoreigenem IDH-Mutationsstatus .....	85
4.9	Vorteile unserer Studie .....	86
4.10	Nachteile unserer Studie .....	87
5	Zusammenfassung.....	91
6	Anhang.....	92
6.1	Tabellenverzeichnis.....	92
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	93
6.3	Tabelle zur Übersicht und genaueren Beschreibung des Karnofsky-Index (modifiziert nach David A. Karnofsky) .....	94
6.4	Fragebogen .....	95
7	Literaturverzeichnis.....	103
8	Danksagung.....	115

# 1 Einleitung

## 1.1 Gliome und andere Hirntumore

### 1.1.1 Hirntumore und ihr Ursprung

Unter dem Begriff Hirntumor fasst man eine Vielzahl verschiedener Entitäten zusammen. Zwischen ihnen gibt es teils große Unterschiede, was u.a. Ursprungsgewebe, Therapie und Prognose betrifft. Primäre ZNS-Tumore sind intrakranielle neoplastische Raumforderungen mit meso- oder neuroektodermalem Ursprung. Sie können sich aus dem Neuroepithel als Derivat der embryonalen Neuralplatte entwickeln, aber auch aus Hirnhäuten, Nervenscheiden, Ganglienzellen, Hypophyse, Epiphyse, Gefäßen und ektopem embryonalen Gewebe (1), (2). Im weiteren Sinn werden alle Tumoren, die innerhalb des Schädels wachsen, als Hirntumore bezeichnet, also beispielsweise auch Lymphome oder Metastasen (3).

Die meisten hirneigenen Tumore gehen nicht von den eigentlichen Nervenzellen aus, sondern von den die Neuronen umgebenden Gliazellen. Das Verhältnis von Neuronen zu Gliazellen beträgt in etwa eins zu eins (4). Zur ZNS-Glia werden Astrozyten, Oligodendrozyten, Ependymzellen, Plexusepithelzellen und Mikroglia gerechnet. Ihnen kommen wichtige Funktionen zu, die vor allem der Unterstützung der Arbeit der Nervenzellen dienen.

Die am häufigsten vorkommenden Gliazellen sind Astrozyten. Sie zeichnen sich im histologischen Bild durch ihre namensgebenden strahlenartig ausgeprägten Zellfortsätze aus (altgriechisch astron = Stern). Sie dienen als Stützzellen im Gehirn und ermöglichen die Versorgung der Neurone mit Nährstoffen und den Abtransport von Abbauprodukten über die Blutgefäße (5). Außerdem nehmen sie freigewordene Neurotransmitter auf, um deren extrazelluläre Konzentration niedrig zu halten (6).

Oligodendrozyten dienen ebenfalls als Stützzellen und bilden mit ihren Fortsätzen die Myelinscheiden um Axone, die die saltatorische Erregungsleitung und so einen schnellen Informationstransport ermöglichen (7).

Ependymzellen kleiden die Hirnventrikel aus und Choroidplexusepithelzellen produzieren den Liquor cerebrospinalis (8), (9).

Die Mikrogliazellen sind Teil des mononukleären Phagozyten-Systems und spielen eine wichtige Rolle bei der Immunreaktion im zentralen Nervensystem (10). Tabelle 1 führt noch einmal stichpunktartig verschiedene Charakteristika der Gliazellen auf.

*Tabelle 1 Kurzbeschreibung der Gliazellen*

<i>Gliazelle</i>	<i>Beschreibung</i>
<i>Astrozyten</i>	Enthält das Protein GFAP
	Versorgung der Neurone mit Nährstoffen
	Entsorgung von Stoffwechselprodukten
	Stützfunktion
	Kaliumhomöostase
<i>Oligodendrozyten</i>	Enthalten die Proteine MBP und OSP
	Bildung von Myelinscheiden um Nervenfaserbündel
	Stützfunktion
<i>Ependymzellen</i>	Auskleidung der Ventrikel
<i>Plexusepithelzellen</i>	Produktion des Liquor cerebrospinalis
<i>Mikroglia</i>	Phagozytose von Zellbruchstücken und Fremdkörpern
	Antigenpräsentation

Hirntumore, die von den Gliazellen ausgehen, nennt man Gliome. Je nach zugrundeliegender Ursprungszelle unterscheidet man dann wiederum die von Astrozyten ausgehenden Astrozytome, zu denen auch die Glioblastome zählen. Weiterhin gibt es die Oligodendrogliome aus Oligodendrozyten und Ependymome aus Ependymzellen.

### 1.1.2 Entstehung von Gliomen

Virchow beschrieb schon vor 150 Jahren Tumore, die aus der Neuroglia hervorgingen, und nannte sie Gliome in Abgrenzung zu Tumoren aus anderen Geweben (11). Bis

heute hat sich dieser Name für Neoplasien aus Gliazellen gehalten. Je nachdem, aus welcher Ursprungszelle sich der Tumor entwickelt, kann man ihn anhand von histomorphologischen und molekularen Eigenschaften einer bestimmten Gruppe zuordnen.

#### 1.1.2.1 Theorie der Tumorstammzellen

Die Entstehung von Gliomen ist aktuell immer noch Gegenstand der Forschung. Bereits im 19. Jahrhundert wurde spekuliert, dass Tumore von Zellen ausgehen, die einige Eigenschaften mit embryonalen Zellen gemeinsam haben, wie etwa die Fähigkeit zu Teilung und Differenzierung. Daraus entwickelte sich über die Zeit die Hypothese, dass es neben embryonalen und adulten Stammzellen auch solche gibt, die bei der Entstehung von Tumoren eine Rolle spielen (12).

Julius Cohnheim, ein Schüler Rudolf Virchows, stellte schon vor annähernd 150 Jahren folgende Vermutung auf:

„Wenn Sie mich freilich fragen, worin der Fehler der embryonalen Anlage besteht, der zum Ausgangspunkt und zur Ursache einer Geschwulst wird, so kann ich darauf nur mit Hypothesen antworten. Das Einfachste scheint mir zweifellos, sich vorzustellen, dass in einem frühen Stadium der embryonalen Entwicklung mehr Zellen producirt worden, als für den Aufbau des betreffenden Theils nöthig sind, so dass nun ein Zellenquantum unverwendet übrig geblieben ist, von an sich vielleicht nur sehr geringfügigen Dimensionen, aber - wegen der embryonalen Natur seiner Zellen - von grosser Vermehrungsfähigkeit. [...] Die Hauptsache ist und bleibt immer, dass es ein Fehler, eine Unregelmässigkeit der embryonalen Anlage ist, in der die eigentliche Ursache der späteren Geschwulst gesucht werden muss. [...] Der Neugeborene bringt nicht die Geschwulst, sondern lediglich das überschüssige Zellmaterial mit auf die Welt, aus dem unter günstigen Verhältnissen später eine Geschwulst herauswachsen kann.“ (13)

Bereits in den Anfängen der Pathologie wurde also schon über die Existenz von vermehrungs- und differenzierungsfähigen Zellen spekuliert, die die Grundlage für die Entstehung von Tumoren bilden könnten. Freilich mangelte es damals an diagnostischen Möglichkeiten zur Überprüfung dieser Theorie.

Es dauerte mehr als ein Jahrhundert, bis Bonnet et al. 1997 als Erste die Existenz von Tumorstammzellen nachweisen konnten, in diesem Fall bei der akuten myeloischen Leukämie (AML). Anhand spezifischer Oberflächenantigene wurde eine Zelle charakterisiert, bei der es nach Übertragung auf immundefiziente Mäuse zu Proliferation und Differenzierung kam. Diese Tumorstammzelle konnte also eigenständig eine AML hervorrufen und dauerhaft aufrechterhalten (14).

Zwei Studien aus dem Jahr 2004 konnten erstmalig die Existenz von neuronalen Tumorstammzellen in Glioblastomen nachweisen (15), (16). Diese Zellen sind selbst weitgehend undifferenziert, können sich aber asymmetrisch in differenzierte Tumorzellen und Tumorstammzellen teilen. Sie spielen so eine wichtige Rolle beim Wachstum und der Aufrechterhaltung des Tumors (17). Aufgrund dieser Eigenschaften werden sie in der Literatur u.a. als cancer stem cells (CSC), brain tumor initiating cells (BTIC) oder glioblastoma stem cells (GSC) bezeichnet.

GSCs haben einige besondere Eigenschaften, die sie von normalen, differenzierten Tumorzellen unterscheiden. So sind beispielsweise Gliomzellen, die den Oberflächen- und Stammzellmarker CD133 (Cluster of differentiation) exprimieren, gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika resistent, da sie im Vergleich zu CD133-negativen Zellen u.a. verstärkt ATP-binding-cassette-Proteine und antiapoptotische Proteine exprimieren (18). Auch gegenüber Bestrahlung ist diese Zellpopulation widerstandsfähiger, weil sie strahlungsinduzierte DNA-Schäden effektiver reparieren kann (19). Neben den bereits seit längerem bekannten CD133-positiven GSCs wurden in den letzten Jahren zahlreiche andere Oberflächenmarker erforscht, die auch CD133-negativen Zellen Stammzeleigenschaften verleihen können. Dazu zählen etwa CD15, CD44 oder Nestin (20), (21)

Aufgrund dieser inhärenten Resistenzmechanismen stellen die Tumorstammzellen eine große Herausforderung für die Therapie dar, weil sie durch die etablierten Therapien kaum erreicht werden und so durch erneute Proliferation zu Rezidiven bzw. zum Progress führen können.

### 1.1.2.2 Mutationen in der Gliomgenese

Damit überhaupt erst Gliome aus gesundem Gewebe entstehen können, muss es in den betroffenen Zellen zu einer Reihe von Mutationen kommen, die der Zelle die Fähigkeit zu unkontrolliertem Wachstum und Widerstand gegenüber Zelluntergang bzw. Apoptose verleihen. Bereits früh in der Gliomgenese treten beispielsweise Mutationen des Tumorsuppressorgens TP53 oder Überexpression von Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren auf (22), (23), (24).

Primäre Glioblastome sind insgesamt häufiger als sekundäre (25). Bei den Gliomen gibt es die Tendenz zur Progression von niedrig- zu hochgradigen Tumoren durch Akkumulation von Mutationen. Sie stellt dabei nicht den Ausnahmefall dar, sondern tritt bei der Mehrheit der Gliome auf (26), (27), (28).

Dieser Mechanismus ist auch wichtig für die Unterscheidung von primären und sekundären Glioblastomen. Primäre Glioblastome nennt man diejenigen Tumore, die klinisch ohne einen niedriggradigen „Vorläufer-Tumor“ präsentierten, wohingegen sekundäre Glioblastome per definitionem aus einem Gliom der Grade II oder III hervorgehen. Heute spielen die unterschiedlichen molekularen Marker allerdings eine wichtigere Rolle zur Differenzierung der Glioblastome (vgl. Unterpunkt „Molekulare Marker“)

## 1.2 Gliome der WHO-Grade III und IV

Der Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind hochgradige Gliome (HGG), also Tumoren, die sich aus Gliazellen entwickeln und zu den WHO-Graden III oder IV zugeordnet werden (s.u.). Wir konzentrieren uns im Folgenden verstärkt auf Astrozytome, Oligodendrogliome und Oligoastrozytome (Entität basierend auf inzwischen veralteter WHO-Klassifikation, s.u.) sowie Glioblastome (Glioblastoma multiforme, GBM), da diese die überwältigende Mehrheit der in unserer Studie enthaltenen Tumore stellen.

### 1.2.1 WHO-Klassifikation

Bereits seit Jahrzehnten gibt es den Versuch, Hirntumore mittels der „WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems“ in mehr oder weniger homogene Gruppen einzuteilen. Der Grundgedanke ist dabei, dass ähnliche Tumore auch ähnlich auf die Therapie ansprechen und man so spezifische Behandlungsschemata entwickeln und systematisch anwenden kann.

Der erste Versuch einer solchen Einteilung wurde 1926 von Bailey und Cushing unternommen (29). Die erste WHO-Klassifikation erschien dann im Jahr 1979 und basierte auf der Unterscheidung von Tumoren anhand histomorphologischer Merkmale (30). Bei der Zuordnung zu einer Tumorentität anhand der Histopathologie gibt es aber häufig einen hohen Grad an Interobserver-Variabilität. Das bedeutet, dass verschiedene Pathologen dem gleichen Tumor unterschiedliche Diagnosen zuordnen; der Diagnose mangelt es folglich an Objektivität (31). Als Basis für die vorliegende Arbeit diente die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2016. Hier wurden neben der seit Jahrzehnten angewandten histologischen Beurteilung zusätzlich spezifische molekulare Marker zur genaueren Differenzierung der Hirntumoren eingeführt (32). Die größte Bedeutung für hochgradige Gliome kommt dabei den Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)-Mutationen zu (s.u.).

Mittlerweile gibt es mit der WHO-Klassifikation von 2021 bereits eine aktualisierte Version. Erneut wurde der Fokus verstärkt in Richtung der molekularen Marker, insbesondere im Hinblick auf ihren Einfluss auf Therapie und Prognose, verschoben. Zudem wurde versucht, die Nomenklatur der verschiedenen Tumore zu vereinheitlichen. So wurden die zum Großteil anhand histomorphologischer Kriterien eingeteilten Entitäten „diffuses Astrozytom“, „anaplastisches Astrozytom“ und „Glioblastom“ nun als „Astrozytom, IDH-mutiert“ neu gruppiert (33), (34).

Basierend auf der histologischen Untersuchung können die verschiedenen Tumorentitäten in die Malignitätsgrade I bis IV eingeteilt werden, welche sich durch die in Tabelle 2 aufgeführten Eigenschaften auszeichnen (vgl. 35).



*Tabelle 2 Ausgewählte Eigenschaften der Gliome aufgeteilt nach WHO-Grad*

WHO-Grad	Merkmale
Grad I	niedriges Proliferationspotenzial, mögliche Heilung durch Operation
Grad II	niedrige Proliferationsrate, infiltratives Wachstum, häufige Rezidive, Möglichkeit des Progresses zu höherem Grad
Grad III	zusätzlich zu den unter Grad II aufgeführten Merkmalen Malignitätszeichen (z.B. Kernatypien, Mitosefiguren)
Grad IV	hohe Proliferationsrate, viele atypische Mitosen, Nekrosen, Infiltration angrenzender Gebiete, schneller Krankheitsverlauf, sehr schlechte Prognose

### 1.2.2 Häufigkeit, Inzidenz, Prävalenz

Gliome haben eine Inzidenz von 3 bis 6 pro 100.000 (36). Etwa 75% aller Gliome werden den Astrozytomen zugerechnet. Die häufigste histologische Diagnose stellen mit 55% aller Gliome die Glioblastome. Glioblastome sind mit einer Inzidenz von 0,59 bis 3,69 pro 100.000 die mit Abstand häufigsten malignen Tumore im zentralen Nervensystem (37).

### 1.2.3 Faktoren mit Einfluss auf das Gliomrisiko

Zahlreiche Studien haben untersucht, ob es Faktoren gibt, die sich positiv oder negativ auf das Gliomrisiko auswirken. Nur für wenige ist nachgewiesen worden, dass sie zu einem häufigeren Auftreten von Gliomen führen, während bei vielen Parametern kein Zusammenhang gefunden oder widersprüchliche Ergebnisse veröffentlicht wurden. Ähnlich verhält es sich bei den protektiven Faktoren.

Allgemein findet sich eine höhere Gliominzidenz bei Männern und Kaukasiern sowie bei höherem Alter (38), (39), (40). Zu den endogenen Risikofaktoren zählen weiterhin u.a. familiäre Syndrome wie etwas das Li-Fraumeni-Syndrom, Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis sowie hoher BMI (Body mass index) und höhere Körpergröße (41), (42), (43), (44), (45), (46), (47), (48), (49).

Ionisierende Strahlung ist ein seit langem bekannter exogener Faktor, für den eine erhöhte Gliominzidenz beschrieben wurde. In einer frühen Studie von 1992 erhöhte eine Röntgenuntersuchung des Kopfes das Risiko für die Gliomentstehung (50), (51).

#### 1.2.4 (Erst-)Symptome bei Gliomerkrankung

Im Allgemeinen manifestieren sich Hirntumore oft mit Symptomen, die durch expansives Wachstum und Verdrängung von Hirnstrukturen entstehen. Epileptische Anfälle sind ein wichtiges Frühsymptom, da sie bei 20 bis 40% schon vor der Diagnose „Hirntumor“ auftreten (52). Etwa die Hälfte der Patienten leidet an Kopfschmerzen (53). Außerdem kann es zu weiteren Hirndruckzeichen, kognitiven Defiziten und Wesensveränderungen kommen (54). Fokale neurologische Defizite wie Sehstörungen, Hemiparesen, Gangstörungen oder Aphasie sind abhängig von der Tumorlokalisation (3), (26).

Der Verlauf der Symptomatik kann langsam progressiv oder schlagartig einsetzend sein, beispielsweise durch Tumoreinblutungen. Im schlimmsten Fall kommt es zur intrakraniellen Einklemmung, die sich u.a. mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, Störungen der Pupillomotorik und ggf. Strecksynergismen darstellt und unbehandelt zum Tod führen kann (55).

Eine Metastasierung von primären ZNS-Tumoren ist eher ungewöhnlich und findet sich meist nur nach Operationen oder Shunt-Einlagen (56).

#### 1.2.5 Diagnostik

Zur Diagnostik von Gliomen kommen vor allem bildgebende Verfahren und histopathologische Untersuchungen zum Einsatz.

Die Computertomographie spielt vor allem bei der Erkennung von Blutungen eine Rolle. Mithilfe der kraniellen Magnetresonanztomographie (cMRT) lassen sich cerebrale Ödeme und Tumorgewebe besser differenzieren und der Befall von anatomischen Strukturen genauer erkennen. Das cMRT sollte kontrastmittelgestützt durchgeführt werden (3), (54). In neuroonkologischen Zentren sind auch die <sup>18</sup>F-

Fluorethylthyrosin-Positronenemissionstomographie (FET-PET) und die funktionelle MRT (fMRT) als Standard etabliert.

Der Goldstandard in der Hirntumordiagnostik ist die histologische Untersuchung. Sie sollte immer durchgeführt werden, da sich die Therapie je nach Ursprungsgewebe, WHO-Grad und Malignitätsgrad unterscheidet. Es wird empfohlen, nur bei zu hohem Interventionsrisiko darauf zu verzichten (57). Es sollte immer eine komplette Tumorresektion angestrebt werden. Ist dies nicht möglich, sollte zumindest eine stereotaktische oder offene Biopsie durchgeführt werden (3).

Mittels immunhistochemischer Marker lassen sich Gliome u.a. von Metastasen, Meningeomen, Melanomen oder Keimzelltumoren abgrenzen (57).

Die Liquordiagnostik besitzt bei Gliomen selbst keinen hohen Stellenwert. Sie kann aber einen Beitrag zur Differentialdiagnose leisten, u.a. zum Ausschluss von entzündlichen Prozessen oder Lymphomen (57), (55).

### 1.2.6 Therapie

Zur Therapie von Hirntumoren wurden bereits früh operative Verfahren angewandt. Aus den zwanziger Jahren des 20. Jahrhunderts gibt es Berichte über Hemisphärektomien, die bei Patienten mit Gliomen durchgeführt (und teilweise auch überlebt) wurden (58). Über Jahrzehnte waren Tumorresektion und Bestrahlung die First-line-Therapie bei hochgradigen Gliomen. Der Tumor sollte möglichst vollständig reseziert werden und das Tumorbett regional mit 54 bis 60 Gray bestrahlt werden (57). Zusätzlich gab es die Option einer Nitrosoharnstoff-haltigen Chemotherapie, wie beispielsweise das PCV-Schema (Procarbazin, Lomustin, Vincristin) (59), (60)

Dennoch konnte im Zeitraum von 1993 bis 2004 kein substanzieller Zugewinn beim Überleben von Glioblastompatienten beobachtet werden (61). Erst mit der Einführung des sogenannten Stupp-Protokolls konnte das Überleben erstmals wieder verlängert werden. Hierbei wird zusätzlich zu chirurgischer Resektion und Radiotherapie eine konkomitante Chemotherapie mit dem alkylierenden Wirkstoff Temozolomid (TMZ) eingesetzt. Da unter dieser Therapie das Gesamtüberleben von ca. 12 Monaten auf gut 15 Monate anstieg, entwickelte sich dieses Therapieschema schnell zum

klinischen Standard (62). Eine 2019 erschienene Studie zeigte Hinweise darauf, dass die Kombinationstherapie von Temozolomid und Lomustin zu einem weiteren signifikanten Anstieg des Gesamtüberlebens führt (63).

Bei IDH-mutierten Astrozytomen vom WHO-Grad 3 war zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Dissertation, vor Erhalt der Ergebnisse der CATNON-Studie (64), noch nicht vollständig geklärt, welchen Stellenwert Radiatio und Chemotherapie für den Behandlungserfolg haben (65). Zumeist werden vollständige Resektion und Tumorbettbestrahlung angestrebt. Zu der Wirksamkeit unterschiedlicher Chemotherapeutika gibt es verschiedene Studien. So führt beispielsweise bei Patienten mit 1p/19q-kodeletierten anaplastischen Oligodendrogliomen eine Therapie mit Bestrahlung und Kombinationschemotherapie mit Procarbazin, Lomustin und Vincristin (PCV) zu einem verlängerten Gesamtüberleben (66). Zudem führte eine adjuvante Therapie mit Temozolomid bei Patienten mit IDH-mutierten Astrozytomen vom WHO-Grad 3 zu einem verlängerten Gesamtüberleben (64).

## 1.2.7 Mortalität

### 1.2.7.1 Überleben bei Gliomen

Allgemeinen zeichnen sich hochgradige Gliome durch ein kurzes Überleben nach Diagnosestellung aus. Bei IDH-mutierten Astrozytomen vom WHO-Grad 3 beträgt das mediane Gesamtüberleben unter Therapie 2 bis 3 Jahre und die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 23 bis 28% (67), (54), (68), (40).

Im Vergleich dazu haben WHO-Grad III-Gliome mit oligodendroglialer Komponente ein etwas längeres Überleben von 3 bis 6 Jahren und ein 5-Jahresüberleben von ca. 50% (69), (54). Bestimmte Subgruppen haben unter Therapie unter Umständen ein längeres Überleben, das u.a. von der tumorspezifischen Therapie sowie molekularen Markern abhängig ist. So verlängerte sich in der bereits erwähnten Studie von Cairncross et al. bei Patienten mit 1p/19q-kodeletierten anaplastischen Oligodendrogliomen unter der Kombination aus Radiatio und PCV-Chemotherapie das Gesamtüberleben auf 15 Jahre im Vergleich zu 7 Jahren bei nicht-kodeletierten

Oligodendrogliomen unter derselben Therapie (66). Zudem konnte eine weitere Studie einen Anstieg des Überlebens bei Patienten mit IDH-mutierten Astrozytomen vom WHO-Grad 3 unter Temozolomid-Therapie auf 114 Monate versus 68 Monate ohne Temozolomid-Therapie belegen (64).

Das kürzeste Überleben haben Patienten mit einem Glioblastom. Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) liegt unter alleiniger Radiotherapie bei 12,1 Monaten und das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) bei 5,0 Monaten. Bei kombinierter Radiochemotherapie steigt das Gesamtüberleben signifikant um ca. 2,5 Monate auf 14,6 Monate und das progressionsfreie Überleben um 1,9 Monate auf 6,9 Monate. In aktuelleren klinischen Studien konnten mitunter Überlebenszeiten von 9,2 Monaten (70), 26,3 Monaten (71) oder 48,1 Monaten (63) beobachtet werden. Die 5-Jahresüberlebensrate wird von den meisten Studien mit ca. <1 bis 5% angegeben (62), (40), (37).

#### 1.2.7.2 Faktoren mit Einfluss auf das Überleben

Es sind mehrere Faktoren bekannt, die das Überleben bei Gliomen verlängern bzw. verkürzen können. Negativ wirken sich ein höheres Patientenalter, größeres Tumolvolumen, Rezidiv, niedriger präoperativer Karnofsky-Index (Karnofsky performance status scale, KPS) und eine Hyperglykämie aus (72), (73), (74), (75).

Einen positiven Effekt auf das Überleben haben hingegen die Therapie mit Bestrahlung und/oder Temozolomid, möglichst vollständige Tumorresektion, oligodendrogliale Komponente und niedrigerer WHO-Grad (72), (76), (77), (73), (57), (78), (79).

Weiterhin haben bestimmte molekulare Marker Einfluss auf das Überleben. Diese werden im Folgenden genauer beleuchtet.

### 1.2.8 Molekulare Marker

Seit einigen Jahren sind verschiedene molekulare Marker bekannt, die immer größeren Einfluss auf die Therapieplanung und das Überleben der Patienten gewinnen. Als prognostische Faktoren haben dabei Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH), eine Methylierung des Promoters der O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) und 1p-19q-Deletionen Bedeutung erlangt, die bereits in die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2016 eingegangen sind. In der neuen Fassung von 2021 spielen sie nun eine noch wichtigere Rolle (33).

#### 1.2.8.1 Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)

Die Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) ist ein ubiquitär vorkommendes Enzym des Citratzyklus, der sowohl für anabole als auch katabole Stoffwechselwege eine wichtige Rolle spielt. Das Enzym katalysiert die NADP<sup>+</sup>-abhängige oxidative Decarboxylierung von Isocitrat zu  $\alpha$ -Ketoglutarat ( $\alpha$ -KG). Neben  $\alpha$ -KG wird bei dieser Reaktion auch NADPH gebildet, das unter anderem für die Regeneration des als Antioxidans fungierenden Glutathions benötigt wird. Es gibt mehrere Unterformen, von denen sich die IDH1 im Zytosol und die IDH2 in den Mitochondrien befindet (80), (81).

Die Mutation der Isocitrat-Dehydrogenase führt zu einer Veränderung der normalen Funktion. Statt  $\alpha$ -Ketoglutarat bildet das Enzym nun 2-Hydroxyglutarat (2-HG), welches nach heutigem Stand beim Menschen keine physiologische Funktion hat (81). Dieser Metabolit steht im Verdacht, über gewisse metabolische Prozesse das Tumorwachstum zu fördern (vgl. 23)

Zum ersten Mal wurden IDH1-Mutationen 2008 in einer Genomanalyse bei Glioblastomen von Parsons et al. beschrieben. Die Mutation trat immer heterozygot auf und fand sich signifikant häufiger bei jüngeren Patienten und solchen mit sekundären Glioblastomen. Das interessanteste Ergebnis dieser Studie war wohl aber die Erkenntnis, dass Patienten mit IDH1-Mutation ein signifikant längeres Gesamtüberleben hatten (24).

Seit dieser frühen Studie hat sich das Wissen um IDH-Mutationen stark vermehrt. So erkannte man in zahlreichen Studien, dass IDH1-Mutationen häufig bei Gliomen der Grade II und III (ca. 70 bis 90%) und sekundären Glioblastomen (ca. 80 bis 90%) auftreten, beim primären Glioblastom hingegen nur bei 5% (82), (28), (83). IDH2-Mutationen sind deutlich seltener und erreichen bei einigen Gliomformen eine Prävalenz um die 5% (25). Die IDH1-Mutationen finden sich immer an der gleichen Stelle, nämlich im Codon 132. Bei der IDH2 tritt die Mutation im homologen Codon 172 auf (82). Weiterhin sind IDH-Mutationen immer somatisch (83).

Patienten mit IDH-mutierten Gliomen sind je nach Studie 10 bis 20 Jahre jünger als solche mit nicht-mutierten Tumoren (24), (82), (25). Diese Tatsache führte zusammen mit der Beobachtung, dass IDH-Mutationen häufig bei niedriggradigen Gliomen und den per definitionem daraus hervorgehenden sekundären Glioblastomen auftreten, schon früh zu der Hypothese, dass IDH-Mutationen ein früher Schritt in der Gliomgenese sind und weniger für die Progression als für die Gliomentstehung verantwortlich sind (83).

Wie bereits erwähnt, wirkt sich der Mutationsstatus der Isocitrat-Dehydrogenase auf die Prognose bei Gliompatienten aus. Sowohl bei WHO-Grad III als auch IV sind Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben bei nachgewiesener IDH-Mutation signifikant länger (84). Die erste Studie, die diesen Zusammenhang 2008 für Glioblastome untersucht hatte, gab das Gesamtüberleben für IDH-mutierte vs. nicht mutierte mit 3,8 vs. 1,1 Jahren an (24). In den folgenden Jahren konnten einige Studien diese Ergebnisse in Bezug auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben einerseits und die WHO-Grade andererseits ergänzen. Eine 2015 veröffentlichte Metaanalyse mit 55 eingeschlossenen Studien für Gesamtüberleben und 27 für progressionsfreies Überleben errechnete eine deutliche Verlängerung des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit IDH1/2-Mutation (HR=0,39 für Gesamtüberleben, HR=0,42 für progressionsfreies Überleben). Diese Metaanalyse beinhaltete Studien über Gliome der WHO-Grade I bis IV (85).

### 1.2.8.2 MGMT-Promoter-Methylierung

O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) ist ein „suicide protein“ innerhalb des Zellkerns, welches alkylierte DNA reparieren kann. Alkylierende Mutagene können u.a. die DNA-Base Guanin an der O6-Position methylieren, was zum fehlerhaften Ablesen und folglich zur Tumorentstehung führen kann. MGMT entfernt die Methylgruppe, wobei es selbst allerdings verbraucht wird (28).

Die MGMT-Aktivität wird über die Transkription des MGMT-Gens gesteuert, welche wiederum über den MGMT-Promoter reguliert wird. Eine verstärkte Methylierung dieses Promoters führt dabei schlussendlich zu einer verringerten Aktivität von MGMT (86).

Eine Methylierung des MGMT-Promoters findet sich bei etwa der Hälfte aller Glioblastome (87), (88), (89).

Während die Wirkung von MGMT bei zufällig entstandenen Alkylierungen physiologisch und wichtig ist, so gibt es doch auch eine Situation, in der sie nicht wünschenswert ist. Für die Therapie verschiedener Tumorarten werden Alkylanzien wie beispielsweise Temozolomid verwendet, die bewusst DNA-Alkylierungen und somit Strangbrüche und fehlerhaftes Ablesen erzeugen sollen, um so das Tumorwachstum zu begrenzen. MGMT wirkt in diesem Fall also kontraproduktiv, indem es die absichtlich erzeugten DNA-Schäden wieder repariert und die Wirkung der Chemotherapeutika verringert.

Ein methylierter MGMT-Promoter führt bei Glioblastompatienten zu einem verlängerten progressionsfreien und Gesamtüberleben, und zwar unabhängig von der tumorspezifischen Therapie (89), (67). Mit Hilfe der o.g. Erklärung der Wirkung von MGMT lässt sich aber schnell folgern, dass eine gleichzeitige Alkylanztherapie bei positivem Methylierungsstatus eine weitere Verbesserung des Überlebens bewirkt (90).

So sprechen MGMT-Promoter-methylierte Gliome besser auf die Therapie mit dem Alkylans Carmustin an als nicht-methylierte (88). Und auch zum aktuellen Standardalkylans in der Behandlung von hochgradigen Gliomen, dem Chemotherapeutikum Temozolomid (TMZ), gibt es zahlreiche Studien, welche seine



deutlich bessere Wirksamkeit bei methyliertem MGMT-Promoter belegen. Die Kombination aus MGMT-Promoter-Methylierung und Therapie mit TMZ führt zu einer weiteren Verlängerung von Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben, während eine TMZ-Therapie bei nicht-methylierten Gliomen kaum Vorteile bringt (89), (77).

### 1.2.8.3 1p/19q-Kodeletion

1p/19q-Kodeletion bezeichnet den Verlust der Chromosomenarme 1p und 19q aufgrund einer Translokation zwischen den Chromosomen 1 und 19 (91), (92).

Bereits seit längerem ist bekannt, dass diese Kodeletion vor allem bei Tumoren mit oligodendroglialer Komponente auftritt (93), (91). Bei bis zu 90% der kodeletierten Gliome lässt sich eine IDH-Mutation nachweisen (84). Beim gleichzeitigen Vorliegen einer IDH-Mutation und einer 1p/19q-Kodeletion kann die Diagnose eines Oligodendroglioms gestellt werden (94), (33).

Patienten mit 1p/19q-kodeletierten Tumoren haben ein längeres Überleben und ein besseres Ansprechen auf die Therapie im Vergleich zu Patienten mit nicht-deletierten Tumoren (32), (95), (92), (93).

## 1.3 Diabetes und Gliome

### 1.3.1 Charakteristika des Diabetes mellitus

Beim Diabetes mellitus handelt es sich um eine chronische Stoffwechselerkrankung, bei der es aufgrund von absolutem oder relativem Insulinmangel zu erhöhten Blutzuckerspiegeln kommt.

Bei einem absoluten Insulinmangel durch autoimmunbedingte Zerstörung der  $\beta$ -Zellen des Pankreas spricht man vom Diabetes Typ I. Diese Form manifestiert sich überwiegend in Kindheit und Jugend und ist für etwa 5 bis 10% aller Diabetesfälle verantwortlich (96).

Beim Typ II spricht man hingegen von einem relativen Insulinmangel, da zwar der Insulinspiegel normal oder sogar erhöht sein kann, die periphere Wirkung des Insulins aber nicht mehr für eine optimale Funktion ausreicht. Glucose kann also nicht mehr so gut wie Glykogen in Muskelgewebe eingelagert werden (97) und gleichzeitig wird die hepatische Gluconeogenese nicht ausreichend gehemmt (98). Diese Mechanismen führen schließlich zu erhöhten Blutzuckerspiegeln. Der Typ II findet sich bei 90 bis 95% aller Diabetiker (96). Wichtige Risikofaktoren für die Entstehung des Diabetes mellitus Typ II sind neben der genetischen Prädisposition unter anderem Übergewicht, Bewegungsmangel, Alter, Hypertonie und Dyslipidämie (96).

Neben diesen beiden Typen gibt es noch einige andere Diabetesarten, die aber für diese Studie eine untergeordnete Rolle spielen (Gestationsdiabetes, pankreopriver Diabetes u. a.). Es wurden nur Typ II-Diabetiker eingeschlossen, weshalb wir uns im Folgenden auf diese Diabetikergruppe konzentrieren werden.

Die Prävalenz des Typ II-Diabetes wird von verschiedenen Studien zwischen 7 und 10 % angesetzt (99), (100), (101). Somit leben 6 bis 7,5 Millionen Diabetiker in Deutschland, soviel wie in keinem anderen Land in Europa (102). In der Oberpfalz liegt die Prävalenz bei 8,7% und in Niederbayern bei 8,8% (103). Während die Prävalenz bei jungen Menschen niedrig ist, steigt sie zwischen dem 50. und 79. Lebensjahr stark an und erreicht ihr Maximum um das 85. Lebensjahr (100). In Bayern wurden insgesamt 6,6% aller Patienten innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit Medikamenten gegen Diabetes behandelt (orale Antidiabetika, Insulin oder Kombination) (104).

Häufig verläuft der Typ II-Diabetes ohne oder nur mit milden Symptomen. Zu Beginn kann es unter anderem zu Leistungsabfall, Polydipsie und Polyurie, Gewichtsabnahme, Heißhunger oder Potenzstörungen kommen (96), (105). Durch die hohen Blutzuckerspiegel kommt es langfristig zu teils schwerwiegenden Komplikationen. So leiden Diabetiker häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. KHK, Myokardinfarkt), peripherer arterieller Verschlusskrankheit, diabetischem Fußsyndrom, Schlaganfällen, Nephropathie, Retinopathie und peripherer Neuropathie (106).

Zur Therapie des Diabetes mellitus Typ II gibt es verschiedene Ansätze. Neben einer Lifestyle-Intervention mit Sport, gesunder Ernährung und Gewichtsreduktion kommen

orale Antidiabetika (OAD) zum Einsatz. Diese können bei fehlendem Therapieerfolg in Kombination mit einem weiteren OAD oder mit Insulin eingesetzt werden. Das OAD der ersten Wahl ist Metformin, es kommen aber auch andere Wirkstoffe wie Sulfonylharnstoffe, Glitazone oder DPP4-Inhibitoren zum Einsatz (107).

Diabetiker haben eine insgesamt höhere Mortalität als Nicht-Diabetiker. Nach Stratifikation für Alter und Geschlecht ergibt sich in Deutschland ein nahezu doppelt so hohes Sterberisiko bei Typ II-Diabetikern. Das Risiko ist insbesondere bei jungen Diabetikern und Männern erhöht (108), (109). Eine Studie mit Daten aus dem Jahr 2010 berechnete, dass in Deutschland etwa 16% aller Todesfälle mit Diabetes mellitus Typ II in Verbindung gebracht werden können (110).

### 1.3.2 Diabetes und Tumore

Diabetes ist vorrangig als Stoffwechselerkrankung bekannt, die schwerwiegende kardiovaskuläre und organspezifische Folgeschäden verursachen kann. Nicht ganz so weit verbreitet ist die Erkenntnis, dass Diabetes mellitus auch die Entstehung und den Verlauf von Tumorerkrankungen beeinflusst.

So kann sich eine bestehende Diabeteserkrankung auf die Inzidenz und die Mortalität zahlreicher Neoplasien auswirken. Im Vergleich zu Nicht-Diabetikern leiden sie seltener an Mundhöhlen-, Kehlkopf-, Speiseröhren-, Prostata- und Lungenkrebs, dafür aber häufiger an Tumoren von Leber, Gallengängen, Pankreas, Kolon, Rektum, Niere und weiterhin an Leukämien und Melanomen (111), (112), (113), (114), (115), (116). Auch das Risiko für Brustkrebs und Tumoren des Endometriums ist erhöht (117), (118), (119), ebenso wie für Non-Hodgkin-Lymphome (120), (115).

Diabetiker haben im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes mellitus eine höhere Gesamt mortalität und auch speziell auf Krebs bezogen eine höhere Mortalität. In verschiedenen Studien erhöhte sich das Risiko für Diabetiker, an einer Form von Krebs zu versterben, um 25 bis 41%. Unter anderem bei Leber-, Pankreas-, Ovarial-, Lungen-, Blasen-, Brust- und kolorektalen Karzinomen wirkt sich Diabetes negativ auf das Überleben aus (121), (112). Besonders ausgeprägt erscheint der negative Effekt bei Endometrium- und Brustkrebs sowie kolorektalen Karzinomen (122).

### 1.3.3 Diabetes und dessen Einfluss auf Gliome

#### 1.3.3.1 Verringerte Inzidenz für hochgradige Gliome bei Diabetikern

Dass sich die Diagnose eines Diabetes mellitus auf das Risiko, an intrakraniellen Tumoren zu erkranken, auswirkt, ist bereits seit Jahrzehnten bekannt. Schon 1965 wurde die erste Studie publiziert, die ein signifikant verringertes Hirntumorrisiko bei Diabetikern erkannt hatte (123). Weitere Studien konnten diese Ergebnisse signifikant (124), (111), (43) oder nicht signifikant (50) replizieren.

Auch speziell für Gliome konnte ein inverser Zusammenhang hergestellt werden (125), (126). In einer gepoolten Analyse reduzierte sich die Gliominzidenz bei Diabetikern um 42% (127). Es gibt Hinweise, dass die Risikoreduktion bei Männern, long-term Diabetes mellitus und hohen HbA<sub>1c</sub>-Werten stärker ausgeprägt ist (128), (43).

#### 1.3.3.2 Erhöhte Mortalität bei Diabetikern mit hochgradigen Gliomen

Diabetes mellitus Typ II wurde als unabhängiger Risikofaktor für ein verkürztes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben bei Gliomen der WHO-Grade III und IV identifiziert (72). Die WHO-Grade wurden in dieser Studie nicht getrennt untersucht und verglichen.

Eine Untersuchung, die nur Glioblastompatienten betrachtete, konnte wiederum keine Assoziation zwischen einer Diabetesdiagnose und dem Gesamtüberleben nachweisen. Es zeigte sich jedoch ein Einfluss des Blutzuckerspiegels auf das Überleben: Patienten mit niedrigen Blutzuckerspiegeln hatten ein verlängertes Gesamtüberleben, wohingegen Hyperglykämie das Gesamtüberleben signifikant verkürzte (75). Je höher die Glucosewerte waren, desto kürzer war das Überleben (74, 78). Diese Ergebnisse zeigten sich auch in Studien, die Gliome der WHO-Grade III und IV umfassten (72), (79)

## 1.4 Metformin und Gliome

Metformin ist das weltweit am häufigsten verschriebene orale Antidiabetikum (129). In verschiedenen europäischen und amerikanischen Studien wurden 36 bis 54% der eingeschlossenen Diabetiker mit Metformin therapiert (130), (131), (132).

Bereits seit dem Mittelalter wurde die Geißraute (*Galega officinalis*) zur Behandlung verschiedener Beschwerden verwendet. Das darin enthaltene Galegin war ein Vorläufer des synthetisch hergestellten Dimethylbiguanid oder Metformin, dessen antidiabetische Eigenschaften vom französischen Arzt Jean Sterne untersucht und 1957 in einer Studie publiziert wurden (133). Zunächst war Metformin jedoch wenig erfolgreich, da die strukturverwandten Biguanide Phenformin und Buformin ein hohes Risiko für die lebensgefährliche Laktatazidose trugen, bei der die Letalität bis zu 50% beträgt. Diese Nebenwirkung ist bei Metformin hingegen sehr selten (134). Häufiger kommen gastrointestinale Nebenwirkungen, metallischer Geschmack und reduzierte Vitamin B12-Spiegel vor (135).

Aufgrund der positiven Wirkung auf den Blutzuckerspiegel und das Körpergewicht, der einfachen Einnahme, des geringen Risikos für Hypoglykämie und des allgemein günstigen Nebenwirkungsprofils ist Metformin heute laut der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ II das „Antidiabetikum der ersten Wahl“ für alle Typ II-Diabetiker, bei denen die Erkrankung allein durch Lifestyle-Modifikationen nicht ausreichend positiv beeinflusst werden kann. Besonders bei adipösen Diabetikern ist Metformin gegenüber anderen oralen Antidiabetika zu bevorzugen, da es einen positiven Effekt auf das Körpergewicht hat. Bei nicht ausreichender Wirkung kann es in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum oder mit Insulin verabreicht werden (107).

### 1.4.1 Wirkweise

Die Wirkungen von Metformin auf den Metabolismus bei Diabetes mellitus Typ II sind vielseitig. Es hemmt die hepatische Gluconeogenese und die intestinale Resorption von Glucose. Gleichzeitig steigert es die periphere Aufnahme von Glucose in die Muskulatur und das Fettgewebe, wodurch der Blutzuckerspiegel abnimmt. Metformin

reduziert die Insulinresistenz und den Insulinspiegel im Blut. Weiterhin sinken Cholesterin-, LDL- und Triglyzeridwerte und das Körpergewicht kann dauerhaft reduziert werden (135).

Auch bei Menschen ohne Diabetes zeigt Metformin Wirkung. Bei adipösen Patienten kann es Gewicht, Körperfettanteil, Hüftumfang und diastolischen Blutdruck senken (136). Außerdem wird es auch zur Therapie des polyzystischen Ovarialsyndroms und der häufig vergesellschafteten Insulinresistenz eingesetzt (137).

Ein wichtiger Wirkmechanismus von Metformin ist die Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK). AMPK ist ein metabolischer Regulator, der über das Verhältnis von Adenosinmonophosphat (AMP) zu Adenosintriphosphat (ATP) gesteuert wird; hohe AMP- und niedrige ATP-Spiegel aktivieren AMPK (138), (139). Ein hoher AMP/ATP-Quotient signalisiert der Zelle, dass viel Energie in Form von ATP verbraucht wird. Die AMPK fungiert dann als „metabolic switch“, der den Zellstoffwechsel von anabol auf katabol umstellt, um wieder einen Zustand der Energiebalance herzustellen (140). Zahlreiche energieverbrauchende Stoffwechselfvorgänge werden zugunsten von energieliefernden gehemmt.

Weiterhin wirkt Metformin über die Hemmung des Komplex I der Atmungskette in den hepatischen Mitochondrien. Dies führt wiederum zu reduzierter Gluconeogenese und kann folglich zu einer Senkung des Blutglucosespiegels führen (141).

Neben den metabolischen Veränderungen hat AMPK aber auch weitere Wirkungen in der Zelle. Aktivierte AMPK kann mTOR (mammalian target of Rapamycin) phosphorylieren, was dessen Aktivität verringert. mTOR wiederum führt über direkte und indirekte Phosphorylierung anderer Proteine zu einer Zellzyklusprogression und Proliferation und gilt daher als ein möglicher Baustein bei der Entstehung von Krebs (139). Eine Metformin-getriggerte AMPK-Aktivierung kann folglich über mTOR auch zu einer verminderten Zellproliferation führen. Dieser Mechanismus wurde unter anderem mittels in-vitro-Studien für Brustkrebs (142) und Nierenzellkarzinom (143) sowie Glioblastome (144) bestätigt.

#### 1.4.2 Metformin und sein Einfluss auf Tumorinzidenz und -mortalität

Vor über 10 Jahren erschien die erste Studie, die einen Einfluss von Metformin auf das Krebsrisiko bei Menschen beobachtet hatte. Laut dieser Fall-Kontroll-Studie bewirkte die Therapie mit Metformin bei Diabetikern eine Reduktion der allgemeinen Tumorinzidenz im Vergleich zu Diabetikern ohne Metformin (145). Diese Veröffentlichung bewirkte eine regelrechte Flut an Untersuchungen zu den antitumorigenen Eigenschaften von Metformin.

Allerdings gab es bereits vorher Studien zum Thema „Biguanide und Krebs“. Vladimir Dilman spekulierte bereits 1971, dass der mit Metformin verwandte Wirkstoff Phenformin durch Senkung des Insulinspiegels die Tumorentstehung hemmen könnte (146). Später beobachtete er zusammen mit seinem Kollegen Anisimov im Mausmodell eine durch Phenformin reduzierte Brustkrebsinzidenz (147).

Neben diesen frühen Studien gibt es auch zahlreiche Veröffentlichungen aus den letzten Jahren. Besonders viele Studien liegen zu den Neoplasien des Gastrointestinaltraktes vor. Beim kolorektalen Karzinom kommt es durch eine Metformintherapie sowohl zu einer Verringerung der Inzidenz (148) als auch zu einem verlängerten Gesamtüberleben (149), (150). Ähnlich verhält es sich bei Leberkrebs (151), (152), (153), (154) und Lungenkrebs (151), (154). Auch beim Brustkrebs gibt es vergleichbare Resultate (155). Bei Pankreas- und Prostatakarzinom finden sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse. Manche Studien berichten über eine geringere Inzidenz (156), (152), andere hingegen liefern keinen signifikanten Zusammenhang (157), (151), (154).

Metaanalysen, die die Daten von mehreren hunderttausend Patienten auswerteten, kommen zu dem Ergebnis, dass sich sowohl die allgemeine Krebsinzidenz als auch -mortalität durch Metformin verringern, und zwar um jeweils etwa 30 bis 35% (154), (152), (151), (158).

Eine Metaanalyse, die nur Studien zu Krebspatienten mit adjuvant verabreichtem Metformin einschloss, berichtete von längerem Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben bei kolorektalem Karzinom und Prostatakarzinom, nicht jedoch bei Brustkrebs und Urothelkarzinom (159). Insgesamt gibt es wenige

prospektive klinische Studien zu der Wirkung von adjuvanten Metformin bei Krebspatienten.

### 1.4.3 Metformin und Gliome

Mittlerweile wurden zahlreiche verschiedene Neoplasien auf ihren Zusammenhang zwischen einer Metformintherapie einerseits und Tumorinzidenz und -mortalität andererseits untersucht. Bei den Gliomen gibt es allerdings nahezu ausschließlich Daten zu Glioblastomen, während andere Subgruppen oder WHO-Grade in dieser Hinsicht weniger erforscht wurden. Teilweise wurden hochgradige Gliome gemeinsam betrachtet, ohne jedoch die einzelnen WHO-Grade oder histologischen Subtypen getrennt zu untersuchen. Oftmals wurden nur relativ wenige Patienten in die Studien eingeschlossen, wodurch deren Aussagekraft eingeschränkt ist.

Es gibt bisher wenige Daten zur Veränderung der Gliominzidenz unter Metformintherapie. Eine Studie mit 2005 Patienten mit Gliomen der WHO-Grade II bis IV zeigte keinen statistischen Zusammenhang zwischen Metformintherapie und Gliominzidenz (128).

Auch zum Überleben von Gliompatienten unter Metformintherapie gibt es wenige Daten. Eine Studie mit 276 Patienten mit primärem Glioblastom erkannte in der univariaten Analyse ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben bei Diabetikern mit Metformintherapie im Vergleich zu Diabetikern ohne Metformin sowie Nicht-Diabetikern. Jedoch zeigte sich keine signifikante Auswirkung auf das Gesamtüberleben. Außerdem zeigte sich in der multivariaten Analyse kein Effekt durch Metformin (75).

In einer gepoolten Analyse mit 1731 Patienten mit Glioblastom zeigte sich keine statistisch signifikante Verlängerung von Gesamtüberleben oder progressionsfreiem Überleben (160).

Eine weitere Studie mit 171 eingeschlossenen Patienten mit hochgradigen Gliomen fand ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Metformin und Überleben (72).



## 1.5 Fragestellung der Arbeit

Hochgradige Gliome sind schwerwiegende Erkrankungen, die nach wie vor suboptimal therapierbar sind und zu einem früheren Versterben der betroffenen Patienten führen. Umso wichtiger ist die Suche nach Therapiemöglichkeiten, die die Behandlungsqualität verbessern und das Überleben der Patienten verlängern können.

Ein möglicher Kandidat für eine ergänzende medikamentöse Behandlung ist das orale Antidiabetikum Metformin, das bei verschiedenen Tumoren vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat.

Bisher gibt es nur wenige Studien, die die Wirkung von Metformin auf das Überleben bei Patienten mit hochgradigen Gliomen untersucht haben. Oftmals wurden bisher hochgradige Gliome ohne weitere Differenzierung zwischen den WHO-Graden oder allein Glioblastome untersucht. Studien zum Überleben, in denen dezidiert nach WHO-Graden getrennt wurde, sind uns nicht bekannt, insbesondere auch nicht unter Einbeziehung der molekularen Marker.

Im Hinblick auf den vermuteten unterschiedlichen Entstehungsmechanismus sowie Besonderheiten der tumoreigenen Mutationen ergibt sich die Frage, ob es signifikante Unterschiede im Ansprechen auf eine Metformintherapie zwischen den verschiedenen Typen von hochgradigen Gliomen gibt.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich folglich mit der Frage, ob Metformin je nach WHO-Grad eine positive Wirkung auf progressionsfreies und Gesamtüberleben zeigt.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Datenquelle und Studienpopulation

Als Grundlage der vorliegenden Studie diente die Datenbank des Krebsregisters des Tumorzentrums Regensburg. Dort werden Daten von einem Großteil aller Krebserkrankungen in Ostbayern gesammelt und für statistische Auswertungen aufbereitet. In der Region Ostbayern – bestehend aus den Regierungsbezirken Oberpfalz und Niederbayern – leben mehr als 2 Mio. Einwohner (161), (162). Es gibt 67 Krankenhäuser, eine Universitätsklinik (163) und über 3000 niedergelassene Ärzte (164).

Die Studienpopulation bestand aus allen Patienten mit Erstdiagnose eines malignen Glioms der WHO-Grade III bis IV gemäß ICD-10 und ICD-O und Wohnort in den Regierungsbezirken Oberpfalz oder Niederbayern. Eingeschlossen wurden diejenigen Patienten mit Erstdiagnose zwischen dem 1.1.1998 und dem 31.12.2013. Sämtliche Diagnosen waren histologisch gesichert.

Per Recherche in der Datenbank des Tumorzentrums wurden insgesamt 1398 Patienten identifiziert. Um Störeffekte zu vermeiden, wurden weitere Kriterien für das Patientenkollektiv definiert, nämlich Volljährigkeit, fehlender Zweitumor und Vorhandensein von Follow-up-Untersuchungen.

Aus dem ursprünglichen Kollektiv wurden 50 Patienten ausgeschlossen, weil sie bei der Erstdiagnose noch minderjährig waren. Außerdem wurden 134 Patienten nicht in die Studie aufgenommen, bei denen vor oder während der Gliomdiagnose andere Neoplasien (mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs) diagnostiziert wurden. Schließlich wurden weitere 121 Patienten ausgeschlossen, für die weder ein Arztbrief in der Datenbank archiviert noch eine gültige Hausarztadresse hinterlegt war, da bei ihnen keine ausführliche Recherche zu Erkrankungen und Therapie durchführbar und keine Möglichkeit zu Rückfragen gegeben war. Insgesamt 1093 Patienten erfüllten somit unsere Einschlusskriterien (vgl. Abbildung 1).

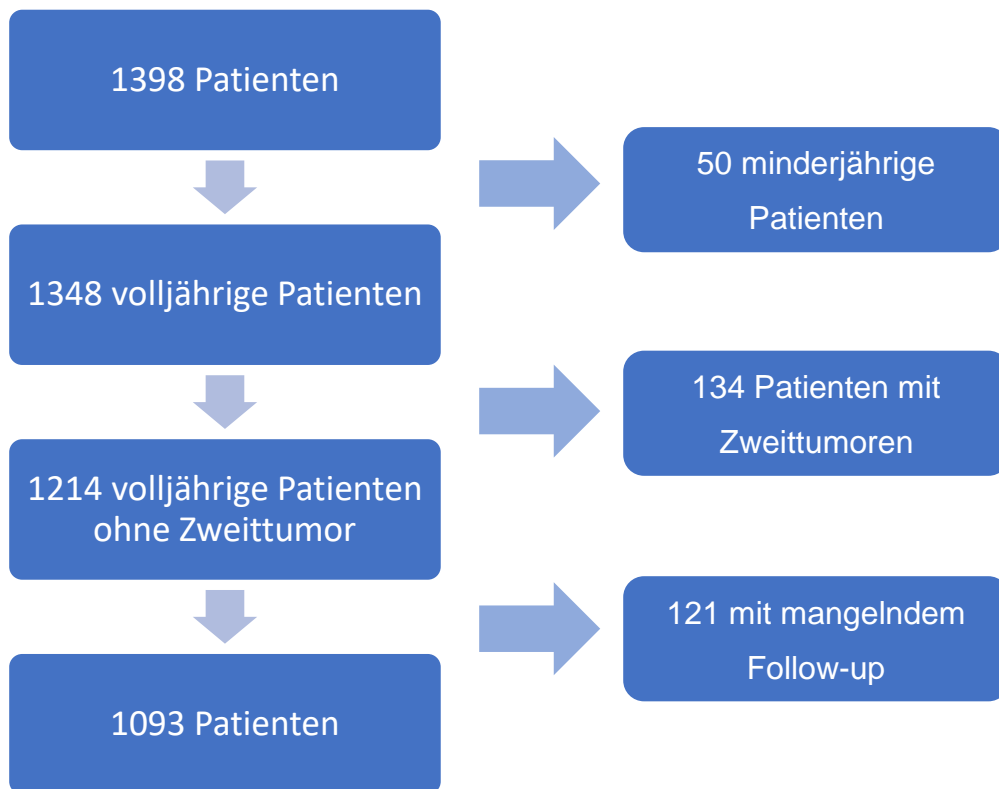


Abbildung 1 Flussdiagramm zum Ausschlussverfahren der Studienpatienten

In Tabelle 3 sind die Institutionen aufgeführt, die die Erstdiagnose des hochgradigen Glioms gestellt haben. Die überwiegende Mehrheit bilden dabei Krankenhäuser in Ostbayern.

Tabelle 3 Institution, in der erstmalig die Diagnose eines hochgradigen Glioms gestellt wurde

Institution der Erstdiagnose	Fallzahl	Prozent
Universitätsklinik Regensburg	438	40,1%
Barmherzige Brüder Regensburg	228	20,9%
Klinikum Deggendorf	119	10,9%
Bezirksklinikum Regensburg	92	8,4%
Klinikum St. Marien Amberg	69	6,3%
Niedergelassene Ärzte	32	2,8%
Andere Krankenhäuser	115	10,5%
└ davon nicht in Ostbayern	37	3,4%

## 2.2 Datenerhebung

### 2.2.1 Bereits im Datensatz enthaltene Parameter

Routinemäßig erfassten die speziell geschulten Mitarbeiter des Tumorzentrums für alle Patienten Geschlecht, Jahr der Diagnose, Alter bei Diagnose, WHO-Grad, Grading, tumorspezifische Primärtherapie, Methylierung des MGMT-Promoters (seit 2009), IDH1/2-Mutationen (seit 2009), Deletionen der Chromosomenarme 1p und 19q, Datum der ersten Progression, Datum der letzten Follow-up-Untersuchung, Alkohol- oder Nikotinabhängigkeiten, Zweitumoren und Todesdatum. Der Datensatz wurde mithilfe von Sterbeurkunden und Informationen aus den zuständigen Meldebehörden ergänzt.

### 2.2.2 Recherche in der Arztbriefdatenbank des Tumorzentrums

Zusätzlich zu den routinemäßig erhobenen Parametern wurden weitere Daten aus den im Tumorzentrum archivierten patientenbezogenen Arztbriefen übernommen. Diese Arztbriefe waren ursprünglich an die jeweiligen Hausärzte verschickt worden und wurden sukzessive an das Tumorzentrum weitergeleitet. Das Tumorzentrum speichert unter anderem Berichte nach erfolgter Tumorresektion bzw. -biopsie, Befunde von pathologischen Untersuchungen, Entlassbriefe nach stationärer Chemo- oder Radiochemotherapie und Arztbriefe von niedergelassenen Haus- und Fachärzten. Wir interessierten uns insbesondere für die Langzeittherapie der Patienten und deren Komorbiditäten und ergänzten unseren Datensatz daher unter anderem um folgende Informationen:

- Begleitmedikation
  - Metformin
  - Sulfonylharnstoffe
  - Insulin
  - Weitere orale Antidiabetika (Glitazone, Glinide, alpha-Glukosidase-Hemmer, DDP4-Inhibitoren, Inkretinanaloga)
- Komorbiditäten
  - Diabetes

- Resektionsausmaß des Primärtumors
  - Biopsie
  - makroskopisch komplette Resektion
  - Teilresektion
  - unbekannt
- Karnofsky-Index (Karnofsky performance status scale, KPS)
- Body Mass Index, Gewicht, Größe
- Molekulare Marker
  - Status der MGMT-Promoter-Methylierung
  - IDH1-Mutationen
  - IDH2-Mutationen
  - 1p-19q-Deletionen

Für die einzelnen Medikamente nahmen wir an, dass sie als Langzeittherapie eingenommen wurden, wenn sie in den Arztbriefen als Dauertherapie aufgelistet waren oder nach einem Krankenhausaufenthalt neu als Therapieempfehlung verordnet wurden.

Die mediane Anzahl der gespeicherten Arztbriefe pro Patient betrug 3 (Mittelwert 5,88), die Spannweite reichte von 0 bis 76. Bei 277 Patienten (25,3%) war nur jeweils ein Brief archiviert. Im Mittel waren umso mehr Arztbriefe verfügbar, je aktueller der Zeitpunkt der Gliom-Erstdiagnose war (vgl. Tabelle 4).

*Tabelle 4 Anzahl der archivierten Arztbriefe aufgeteilt nach Diagnosezeitraum*

<u>Zeitraum der Gliom-Erstdiagnose</u>	<u>Mittlere Anzahl der vorhandenen Arztbriefe</u>
1998-2003	5
2004-2008	6
2009-2013	7

### 2.2.3 Versendung der Fragebögen

Die Angaben in den Arztbriefen waren teilweise lückenhaft. Oft waren nur wenige Arztbriefe archiviert oder es wurde lediglich auf die als bekannt vorausgesetzte Krankengeschichte und Medikation verwiesen. Deshalb wurden standardisierte

Fragebögen an 634 Hausarztpraxen versendet, bei denen 734 der Patienten aus unserem Datensatz in Behandlung waren. Besonderes Interesse galt dabei den Begleiterkrankungen und den eingenommenen Medikamenten.

Ausgewählt wurden diejenigen Patienten, bei denen es bereits Hinweise auf die Einnahme von Metformin und anderen Antidiabetika und das Vorhandensein von Diabetes und anderen für diese Studie interessanten Begleiterkrankungen gab. Aus praktischen Gründen wurden alle anderen in der jeweiligen angeschriebenen Hausarztpraxis behandelten Gliompatienten unserer Datenbank ebenfalls eingeschlossen. Nicht ausgewählt wurde hingegen solche, bei denen sich im Vorfeld bei der Datenbank- und Arztbriefrecherche keine ausschlaggebenden Hinweise auf studienrelevante Informationen fanden oder sich aufgrund mangelnder Informationen keine Hausarztpraxis zuordnen ließ.

Die Praxen erhielten einen Brief mit zweiseitigem Anschreiben und achtseitigem Fragebogen (siehe Anhang). Das Anschreiben erklärte die Intention dieser Studie und bat um die gewissenhafte Bearbeitung des beiliegenden Fragebogens. Weiterhin enthielt es das Angebot, sich bei Schwierigkeiten beim Ausfüllen gerne an das Tumorzentrum zu wenden.

Im Fragebogen konnten die Begleiterkrankungen und die Medikation der Patienten eingetragen werden. Bei den Begleiterkrankungen wurden in Unterpunkten krankheitsspezifische Charakteristika abgefragt, die für unsere Studie eine Rolle spielen. Unter anderem waren Fragen nach Nüchternglukosespiegeln bei Gliomdiagnose und perioperativ bei der Tumorsektion enthalten. Bei den Medikamenten interessierte uns neben dem jeweiligen Wirkstoff auch die Tagesdosis und das Datum der Erstverschreibung. Im Wesentlichen sollten die abgefragten Inhalte unsere bereits mittels der Arztbriefe erhobenen Erkenntnisse ergänzen und validieren.

32 der 734 Fragebögen waren nicht zustellbar. Insgesamt wurden 296 Fragebögen an das Tumorzentrum zurückgeschickt (Rücklaufquote 40%). Davon wurden 86 Fragebögen aus verschiedenen Gründen nicht ausgefüllt (keine Unterlagen mehr vorhanden, Patient nicht bekannt, kein Grund angegeben). Somit blieben 210

Fragebögen (28,6%), die weitere Informationen zu unseren Studienpatienten enthielten (vgl. Abbildung 2).

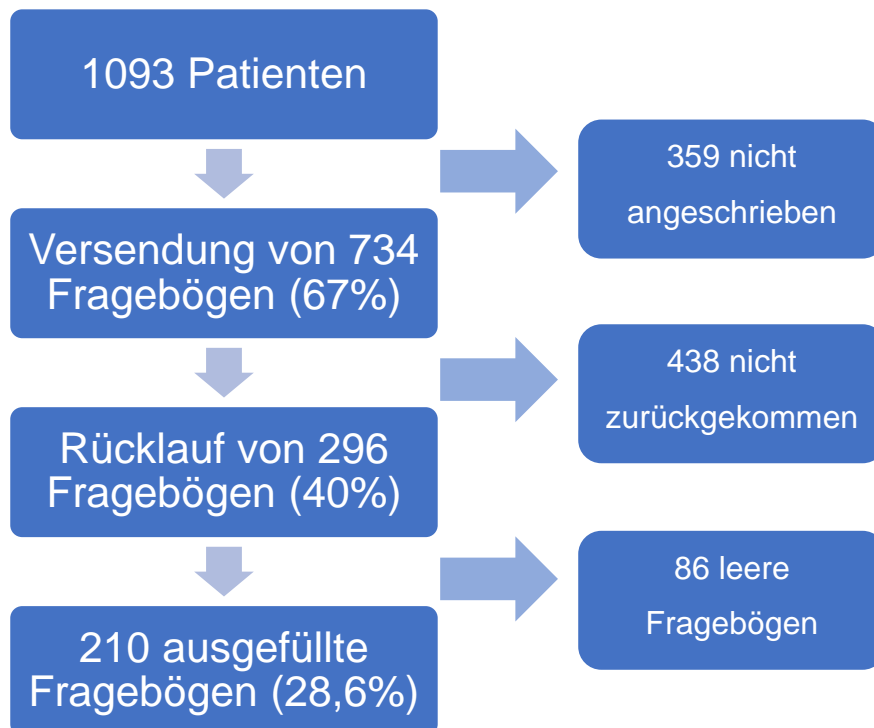


Abbildung 2 Flussdiagramm zu Versendung und Rücklauf der Fragebögen

Gründe für den geringen Rücklauf ergeben sich u.a. aus dem Studienzeitraum. Viele Patienten waren seit den frühen 2000er Jahren nicht mehr bei ihrem Hausarzt vorstellig oder bereits verstorben. Außerdem wurden einige Praxen aufgelöst oder an Nachfolger übergeben. Zudem ist zu bedenken, dass der achtseitige Fragebogen eventuell einige Hausärzte abgeschreckt haben könnte und daher nicht ausgefüllt wurde.

### 2.3 Recherche und Auswertung

Die Datenrecherche und -auswertung erfolgte unter Aufsicht und in den Räumlichkeiten des Tumorzentrums. Nur an den dortigen Rechnern war der passwortgeschützte Zugriff auf die Datenbank des Tumorzentrums möglich. Sämtliche relevanten Daten aus der Datenbank wurden in einem einheitlichen Datensatz zusammengefasst und um die Angaben aus den gespeicherten Arztbriefen und den rückgesendeten Fragebögen ergänzt. Bei fehlender Übereinstimmung zwischen den

Daten aus der Datenbank und den Fragebögen gingen wir davon aus, dass letztere aktueller und korrekt waren.

Bei der Datenerhebung und -verarbeitung wurde auf eine strenge Einhaltung der Datenschutzbestimmungen in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und dem bayerischen Krebsregistergesetz geachtet. Zur Anonymisierung wurde der Bezug zu Name und Vornamen aufgehoben und nur noch die Patientenidentifikationsnummer für eventuelle Rückfragen verwendet.

Obwohl nicht für jeden Patienten aussagekräftige Daten bezüglich sämtlicher Variablen erhoben werden konnten, so gelang es uns dennoch, einen umfassenden Überblick über unser Patientenkollektiv mit besonderem Schwerpunkt auf dessen Komorbiditäten und Medikation zu gewinnen, welcher die umfangreichen statistischen Auswertungen dieser Untersuchung möglich machte.

## 2.4 Statistische Analyse

Zunächst wurde das Patientenkollektiv anhand der Eigenschaften WHO-Grad, Geschlecht, Jahr der Gliom-Erstdiagnose, Alter bei Gliom-Erstdiagnose, Tumorhistologie, molekulare Marker, Karnofsky-Index, tumorspezifische Primärtherapie, Resektionsgrad, BMI, Diabetesstatus und Medikation charakterisiert.

Zunächst wurden die einzelnen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Unabhängigkeit überprüft. Für Zellhäufigkeiten von 5 oder kleiner wurde stattdessen der exakte Test nach Fisher verwendet.

Anschließend wurden univariate Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Kurven und Log-rank-Tests durchgeführt und so Gesamtüberleben (OS, overall survival) und progressionsfreies Überleben (PFS, progression-free survival) berechnet. Ein besonderer Fokus lag auf den Unterschieden zwischen Patienten mit bzw. ohne Metformintherapie. Es folgte eine multivariate Cox-Regression mit schrittweiser Vorwärtsselektion, um Hazard Ratios (HR) mit 95%-Konfidenzintervallen (CI) für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben der Gliompatienten mit oder ohne Metformintherapie zu erhalten. Als mögliche Störvariablen wurden Geschlecht, Alter bei Diagnose, Jahr der Diagnose, KPS, BMI, Status der MGMT-Promoter-Methylierung, IDH-Mutationen, Resektionsausmaß, Primärtherapie, der WHO-Grad



des Glioms und die Diagnose eines Diabetes mellitus in Betracht gezogen. Fehlende Werte wurden für die multivariate Regression in eine separate Kategorie eingeordnet. Weiterhin wurde der Einfluss von Metformin auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben bei hochgradigen Gliomen in der Untergruppe der Diabetiker und getrennt nach WHO-Grad, IDH1-Status, Geschlecht und Alter bei Diagnosestellung untersucht. Genauso wurde auch mit Sulfonylharnstoffen, Insulin und Glitazonen verfahren, um deren Relevanz im Vergleich zu Metformin beurteilen zu können.

Für sämtliche statistische Analysen wurde der Fehler 1. Art auf 5% festgesetzt und die Tests waren zweiseitig. Wir benutzten die Statistik-Software SPSS® Version 24.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung des Studienkollektivs

Von den ursprünglich 1398 Patienten mit hochgradigen Gliomen im Datensatz erfüllten 1093 die Einschlusskriterien.

#### 3.1.1 WHO-Grad

Bei 231 Patienten (21,1%) wurde ein Gliom vom WHO-Grad III diagnostiziert, bei 862 (78,9%) ein Gliom vom Grad IV. Patienten mit WHO-Grad III unterschieden sich in einigen Aspekten von solchen mit Grad IV. Sie waren häufiger weiblich, jünger bei der Diagnosestellung, hatten einen niedrigeren BMI sowie seltener die Diagnose eines Diabetes mellitus. Weiterhin war der präoperative Karnofsky-Index besser und zeigten sich häufiger IDH1-Mutationen. Insgesamt erfolgte in dieser Patientengruppe seltener eine primäre Kombinationstherapie aus Operation, Chemotherapie und Bestrahlung.

#### 3.1.2 Geschlecht

619 Patienten (56,6%) waren männlich und 474 (43,4%) weiblich. 20,4% der Männer hatten einen Tumor vom WHO-Grad III und 79,6% vom Grad IV. Bei den Frauen betrug die Werte 22,2% bzw. 77,8%. Dieser Unterschied war nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test nach Pearson  $\chi^2(1) = 0,52$ ;  $p = 0,47$ ).

Männer litten signifikant häufiger an Diabetes als Frauen (18,6% vs. 13,1%;  $\chi^2(1) = 5,98$ ;  $p = 0,01$ ). Somit waren fast zwei Drittel der Diabetiker männlich.

6,0% der Männer und 3,8% der Frauen nahmen Metformin ein. Männer stellten somit gut zwei Drittel aller Metforminpatienten. Für diese unterschiedliche Verteilung wurde im Chi-Quadrat-Test jedoch keine Signifikanz erreicht ( $p = 0,10$ ).

### 3.1.3 Diagnosejahr

In der vorliegenden Studie wurden Patienten untersucht, bei denen von 1998 bis 2013 ein hochgradiges Gliom diagnostiziert worden war. Wenn man diesen 16-jährigen Zeitraum in Abschnitte von jeweils vier Jahren aufteilt, so erkennt man, dass die meisten Diagnosen auf die aktuellste Zeitspanne von 2010 bis 2013 entfallen. Der geringste Anteil stammt aus dem ältesten Zeitraum von 1998 bis 2001 (vgl. Tabelle 5).

*Tabelle 5 Verteilung der Gliomdiagnosen auf vierjährige Intervalle von 1998 bis 2013*

	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
<i>1998-2001</i>	179	16,4
<i>2002-2005</i>	293	26,8
<i>2006-2009</i>	228	20,9
<i>2010-2013</i>	393	36,0
<i>Gesamt</i>	1093	100,0

### 3.1.4 Alter bei Diagnose

Die Spannweite des Alters bei Diagnose reichte von 18 bis 87 Jahren mit einem mittleren Alter von 58,8 ( $\pm$  13,8) Jahren. Das Alter bei Erstdiagnose war gemäß dem Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt ( $p < 0,01$ ).

Über die Hälfte der Patienten war bei der Erstdiagnose zwischen 50 und 69 Jahre alt. Je jünger die Patienten bei Erstdiagnose waren, desto häufiger waren sie zum Ende des Studienzeitraumes noch am Leben und wurden für Überlebenszeitanalysen als zensierte Fälle betrachtet (vgl. Tabelle 6).

Das mediane Alter bei Diagnose eines WHO-Grad III-Glioms war mit 48,5 ( $\pm$  14,6) Jahren (Mittelwert 50,1) signifikant geringer als bei Grad IV mit 62,4 ( $\pm$  12,6) Jahren (Mittelwert 61,1) (Mann-Whitney-U-Test  $z = -10,13$ ,  $p < 0,01$ ). Bei Diabetikern war das Diagnosealter mit 65,1 ( $\pm$  10,4) Jahren (Mittelwert 64,0) signifikant höher als bei Nicht-Diabetikern mit 59,0 ( $\pm$  14,1) Jahren (Mittelwert 57,8) Jahren (Mann-Whitney-U-Test  $z = -5,27$ ,  $p < 0,01$ ).

Tabelle 6 Gesamtzahl der Patienten und zensierte Fälle getrennt nach Altersgruppen

Diagnosealter	Häufigkeit	Prozent	Todesfälle im Studienzeitraum		Zensiert	
			Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Unter 40	121	11,1	69	52	43,0	
40 bis 49	162	14,8	117	45	27,8	
50 bis 59	260	23,8	209	51	19,6	
60 bis 69	300	27,4	270	30	10,0	
70 bis 79	212	19,4	200	12	5,7	
Über 80	38	3,5	37	1	2,6	
Gesamt	1093	100	902	191	17,5	

Patienten mit Metformintherapie waren mit 62,0 ( $\pm 9,9$ ) Jahren (Mittelwert 62,0) nicht signifikant älter als Patienten ohne Metformin mit 60,1 ( $\pm 14,0$ ) Jahren (Mittelwert 58,6) (Mann-Whitney-U-Test  $z=-1,46$ ,  $p=0,14$ ). Allerdings waren nur 7,2% der Metforminpatienten zum Zeitpunkt ihrer Gliomdiagnose jünger als 50 Jahre, während es bei denjenigen ohne Metformin 26,9% waren (Mann-Whitney-U-Test  $z=-3,233$   $p<0,01$ ).

Auch innerhalb der Untergruppe der Diabetiker findet sich kein signifikant unterschiedliches Diagnosealter für Metforminpatienten gegenüber Diabetikern ohne Metformin (Mann-Whitney-U-Test  $z=-1,62$ ,  $p=0,11$ ).

### 3.1.5 Histologische Diagnose

Für sämtliche Patienten lag eine histologisch gesicherte Diagnose vor. Mit Abstand am häufigsten war in unserem Datensatz die Diagnose eines Glioblastome multiforme vertreten. Es machte mehr als drei Viertel der Fälle aus. Glioblastom und anaplastisches Astrozytom zusammengenommen stellten über 90% aller histologisch bestätigten Diagnosen. Darüber hinaus gab es weitere 72 Gliome vom WHO-Grad III, die sich auf Oligodendrogliome, Oligoastrozytome (Entität basierend auf inzwischen veralteter WHO-Klassifikation) und Ependymome verteilten. Die genaue Häufigkeitsverteilung findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7 Genaue histologische Diagnose der Studienpatienten

Histologische Diagnose	Häufigkeit	Prozent
<i>Glioblastom</i>	834	76,3
<i>Anaplastisches Astrozytom</i>	157	14,4
<i>Oligoastrozytom</i>	47	4,3
<i>Oligodendrogliom</i>	22	2,0
<i>Ependymom</i>	4	0,4
<i>Andere</i>	29	2,7

### 3.1.6 Molekulare Marker

#### IDH1-Status

Bei insgesamt 232 Patienten (21,2%) konnte der IDH1-Status bestimmt werden. So wurden 54 Patienten mit IDH1-Mutation und 178 Patienten mit IDH-Wildtyp identifiziert. Beim WHO-Grad III waren es 48 Mutationen und 41 Wildtypen (54% bzw. 46%), also ein relativ großer Anteil an Mutationen, wie es laut der Literatur zu erwarten ist (28), (92), (83). Beim Grad IV hingegen fanden sich nur 6 IDH-Mutationen und 137 IDH-Wildtypen (4,2% bzw. 95,8%). Dieser Unterschied in der Verteilung der IDH1-Mutationen auf die WHO-Grade ist im Chi-Quadrat-Test nach Pearson signifikant ( $\chi^2(2) = 160,24$ ;  $p < 0,01$ ).

Unter allen 55 Metforminpatienten war bei 5 (9,1%) eine Mutation und bei 13 (23,6%) ein Wildtyp nachgewiesen worden ( $p = 0,07$  im exakten Test nach Fischer). Bei den Diabetikern waren es 5 (2,8%) Mutationen bzw. 29 (16,4%) Wildtypen ( $p = 0,36$  im Chi-Quadrat-Test nach Pearson). Bei Patienten mit bzw. ohne Metformintherapie und Diabetikern bzw. Nicht-Diabetikern gab es somit keine signifikant unterschiedliche Verteilung.

Zusammenfassend kann man sagen, dass in unserem Datensatz der Anteil der IDH1-Mutationen wie zu erwarten bei den Gliomen vom WHO-Grad III wesentlich höher war. Allerdings fehlten leider bei vielen Patienten Angaben zu den molekularen Markern.

### IDH2-Status

Für 178 Patienten (16,3%) konnten wir den IDH2-Status ermitteln. Allerdings hatten nur 2 dieser 178 Patienten (entspricht 1,1%) eine nachgewiesene Mutation, weswegen keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt werden konnte. Beide IDH2-Mutationen traten bei Patienten mit Gliomen vom WHO-Grad III auf, die weder eine Diabetesdiagnose hatten noch Metformin einnahmen.

### MGMT-Promoter-Methylierung

Für 395 Patienten (36,1%) lagen Daten zur MGMT-Promoter-Methylierung vor. Bei 200 Patienten (18,3%) war der Promoter methyliert und bei 195 Patienten (17,8%) nicht methyliert. Betrachtet man nur die Fälle mit bekanntem MGMT-Status, so lag in unserem Datensatz das Verhältnis von methyliert zu nicht methyliert also bei etwa eins zu eins. Unter den Metforminpatienten mit bekanntem Methylierungsstatus waren 64,3% methyliert, während dies bei den übrigen Fällen nur bei 49,6% der Fall war ( $\chi^2(2) = 8,57$ ;  $p=0,01$ ). Für WHO-Grade und Diabetesstatus gab es keine signifikant unterschiedliche Verteilung ( $p=0,31$  im Chi-Quadrat-Test für WHO-Grad und 0,87 für Diabetes). Die genauen Werte finden sich in Tabelle 8.

Tabelle 8 Molekulare Marker aufgeteilt nach WHO-Grad

		WHO-Grad III		WHO-Grad IV		Gesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
MGMT-Promoter	Methyliert	47	20,3	153	17,7	200	18,3
	Nicht methyliert	34	14,7	161	18,7	195	17,8
	Keine Angabe	150	64,9	548	63,6	698	63,9
IDH1	Mutation	48	20,8	6	0,7	54	4,9
	Wildtyp	41	17,7	137	15,9	178	16,3
	Keine Angabe	142	61,5	719	83,4	861	78,8
IDH2	Mutation	2	0,9	0	0,0	2	0,2
	Wildtyp	48	20,8	128	14,8	176	16,1
	Keine Angabe	181	78,4	734	85,2	915	83,7

### 1p-19q-Status

Bei 64 Patienten (5,8%) konnte der 1p-19q-Status ermittelt werden. Darunter fanden sich 33 Patienten ohne LOH1p19q (3,0%) und 31 Patienten mit LOH1p19q (loss of heterozygosity; 2,8%). Für die restlichen Patienten waren keine Daten vorhanden. 26 Patienten (83,9%) mit 1p-19p-Deletion bzw. -Mutation hatten ein WHO-Grad III-Gliom.

Nur 5 (16,1%) erhielten die Diagnose WHO-Grad IV. Keiner der Patienten mit Deletion bzw. Mutation war Diabetiker oder nahm Metformin ein. Unter den Patienten ohne LOH1p19q fand sich ein Diabetiker, der auch eine Metformintherapie erhielt.

### 3.1.7 Karnofsky-Index

Bei 684 Patienten (62,6%) konnte der Karnofsky-Index (KPS, Karnofsky performance status scale) ermittelt werden, der Werte von 20 bis 100 annahm. Der Median betrug 80 innerhalb von 16 Wochen nach Gliomdiagnose. 552 Patienten (50,5%) hatten einen KPS  $\geq 70$ , 132 einen KPS  $< 70$  (12,1%) und bei 409 (37,4%) fehlten Angaben zum KPS (vgl. Tabelle 9).

86,4% der Patienten mit WHO-Grad III hatten einen KPS  $\geq 70$ , wohingegen es beim Grad IV nur 77,3% waren (Chi-Quadrat-Test nach Pearson  $\chi^2(1) = 5,65$ ;  $p = 0,02$ ). Diabetiker waren mit 68,5% im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mit 81,5% signifikant seltener in der Gruppe mit KPS  $\geq 70$  vertreten ( $\chi^2(1) = 8,02$ ;  $p < 0,01$ ). Für Metformin ja vs. nein fand sich keine signifikant unterschiedliche Verteilung (77,8% bzw. 79,5%;  $\chi^2(1) = 0,04$ ;  $p = 0,84$ ).

*Tabelle 9 Häufigkeit der verschiedenen Karnofsky-Indizes*

<i>KPS in %</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
100	140	12,8
80 bis 90	301	27,5
60 bis 70	163	14,9
40 bis 50	71	6,5
10 bis 30	9	0,8
unbekannt	409	37,4

### 3.1.8 Tumorbezogene Primärtherapie

Bei insgesamt 822 Patienten (75,2%) wurde eine initiale Operation zur Tumorresektion durchgeführt. Die restlichen 271 Patienten erhielten nach Biopsie entweder eine

kombinierte Radiochemotherapie, alleinige Radiatio, alleinige Chemotherapie oder andere Therapien (u.a. palliative Therapie, alleinige Biopsie etc.).

Unter den Patienten mit initialer Operation gab es neben den Patienten mit alleiniger OP solche mit OP plus Chemotherapie, OP plus Radiatio und OP plus kombinierte Radiochemotherapie. Letztere stellten mit 491 Patienten (44,9%) den größten Anteil dar. Von diesen wurden wiederum 363 (33,2%) mit Temozolomid behandelt.

Patienten mit WHO-Grad IV erhielten häufiger die Maximaltherapie aus Operation, Temozolomid und Bestrahlung als Patienten mit Grad III (37,2% bzw. 18,2%; Chi-Quadrat-Test nach Pearson  $\chi^2(1) = 35,09$ ;  $p < 0,01$ ). Patienten mit WHO-Grad III hingegen waren in der Therapiegruppe mit Operation und Chemotherapie (ohne Bestrahlung) überrepräsentiert (17,7% bzw. 2,6%;  $\chi^2(1) = 77,46$ ;  $p < 0,01$ ).

Metforminpatienten erhielten zwar häufiger die Maximaltherapie im Vergleich zu Nicht-Metforminpatienten (54,5% bzw. 44,4%), aber dieses Ergebnis war nicht signifikant ( $\chi^2(1) = 2,17$ ;  $p = 0,14$ ). Bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern fand sich kein signifikanter Unterschied (42,4% bzw. 45,4%;  $\chi^2(1) = 0,56$ ;  $p = 0,46$ ). Erwartungsgemäß erhielten Patienten mit einem KPS  $\geq 70$  häufiger die Maximaltherapie (56,9% bzw. 37,9%;  $\chi^2(1) = 15,46$ ;  $p < 0,01$ ). Abbildung 3 zeigt schematisch die verschiedenen Primärtherapien im Anschluss an die Gliomdiagnose auf.



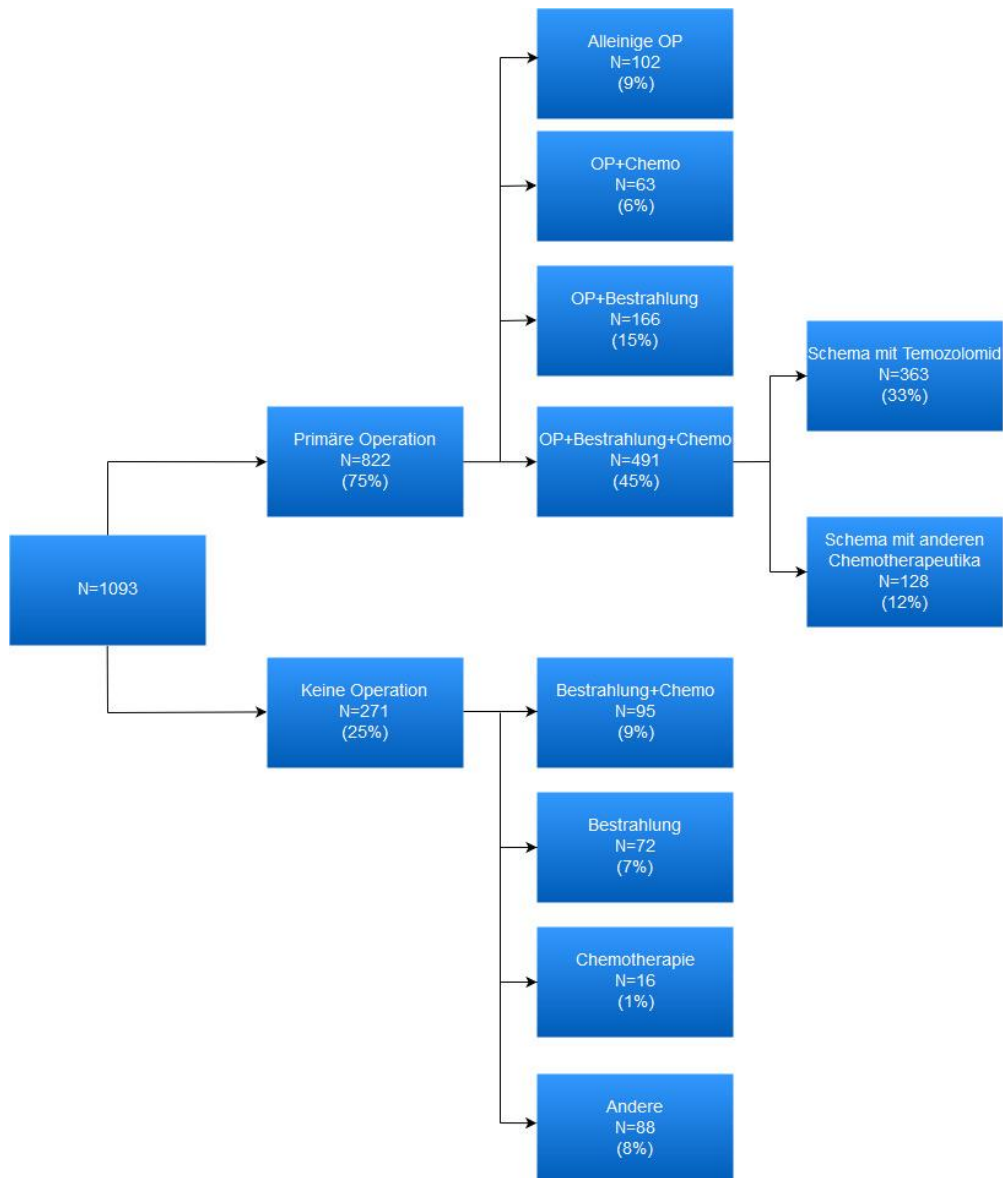


Abbildung 3 Primärtherapie im Anschluss an die Gliomdiagnose

### 3.1.9 Resektionsgrad

Bei 39 Patienten (3,6%) wurde eine makroskopisch komplette Tumorresektion erreicht. 144 (13,2%) hatten eine Teilresektion und 54 (4,9%) nur eine Tumorbiose. Für 856 Patienten (78,3%) lagen keine Informationen über den Resektionsgrad vor.

### 3.1.10 Body Mass Index (BMI)

Bei 497 Patienten (45,5%) waren Information zu Körpergröße und -gewicht vorhanden, aus denen wir den BMI berechnen konnten. Die Spannweite reichte von 15,9 bis 47,6

bei einem Median von 26,1 ( $\pm 4,9$ ) kg/m<sup>2</sup> (Mittelwert 27,0 kg/m<sup>2</sup>). 191 Patienten (17,5%) hatten einen BMI kleiner 25, 190 (17,4%) von 25 bis 29,9 und 116 (10,6%) größer gleich 30.

Frauen und Patienten mit einem Gliom vom WHO-Grad III hatten tendenziell einen niedrigeren BMI, während er bei Diabetikern und Patienten mit Metformintherapie höher lag (vgl. Tabelle 10).

*Tabelle 10 Medianer BMI, getrennt dargestellt nach Geschlecht, WHO-Grad, Diabetes und Metformin*

		<i>BMI</i>	<i>Standard- abweichung</i>	<i>p-Wert (Chi- Quadrat-Test)</i>
<i>Geschlecht</i>	<i>Männlich</i>	26,3	4,1	0,03
	<i>Weiblich</i>	25,6	5,8	
<i>WHO-Grad</i>	<i>III</i>	25,8	4,6	0,43
	<i>IV</i>	26,3	5,0	
<i>Diabetes</i>	<i>ja</i>	28,1	4,7	<0,01
	<i>nein</i>	25,8	4,9	
<i>Metformin</i>	<i>ja</i>	29,0	5,1	<0,01
	<i>nein</i>	25,9	4,9	

Die Variable BMI war nicht normalverteilt nach dem Shapiro-Wilk-Test ( $p < 0,01$ ). Gemäß dem Mann-Whitney-U-Test hatten Männer einen signifikant höheren BMI als Frauen ( $z = -2,20$ ,  $p = 0,03$ ) und Diabetiker einen signifikant höheren BMI als Nicht-Diabetikern ( $z = -4,28$ ,  $p < 0,01$ ). Nicht signifikant war der Unterschied beim WHO-Grad ( $z = -0,79$ ,  $p = 0,43$ ).

Im Kollektiv aller 1093 Patienten hatten Metforminpatienten einen signifikant höheren BMI ( $z = -3,07$ ,  $p < 0,01$ ). Betrachtet man nur die Patienten mit dokumentiertem Diabetes, so lag der mediane BMI bei Diabetikern mit Metformin bei 29,0 (Standardabweichung, SD  $\pm 5,2$ ) und ohne Metformin bei 27,5 (SD  $\pm 4,4$ ). Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ( $z = -0,95$ ,  $p = 0,34$ ).

### 3.1.11 Diabetes

Wir identifizierten insgesamt 177 Diabetiker, was einem Anteil von 16,2% entspricht. Schätzungen für die Prävalenz von Diabetes in Deutschland reichen in etwa von 7 bis 10% (165), (101), (99), (100). Die hohe Diabetesprävalenz in unserem Patientensatz lässt sich dadurch erklären, dass gut die Hälfte unseres Kollektivs bei Gliomerstdiagnose 60 Jahre und älter war. Heidemann et. al. haben für 60- bis 69-jährige eine Lebenszeitprävalenz von 13,8% und für 70- bis 79-jährige von 21,9% ermittelt (165). Der Anteil von 16,2% Diabetikern in unserem Datensatz steht folglich im Einklang mit der Altersstruktur unserer Patienten. Das Balkendiagramm in Abbildung 4 verdeutlicht visuell, dass sich die Patienten mit Diabetes prozentual gesehen in den höheren Altersgruppen häufen, während ihr Anteil bei den unter 50-jährigen gering ausfällt.

Unter den Patienten mit WHO-Grad III-Gliomen fanden sich 10,0% Diabetiker, während es in der tendenziell älteren Gruppe mit WHO-Grad IV 17,9% waren. Dieser Unterschied war signifikant im Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2(1) = 8,40$ ,  $p < 0,01$ ).

Um die Anzahl der Typ 1-Diabetiker unter den Patienten abzuschätzen, erfassten wir das Alter der Erstverschreibung der diabetesspezifischen Therapie. Es lag bei allen Patienten bei über 30 Jahren. Folglich werteten wir sämtliche Fälle als Diabetes mellitus Typ 2.

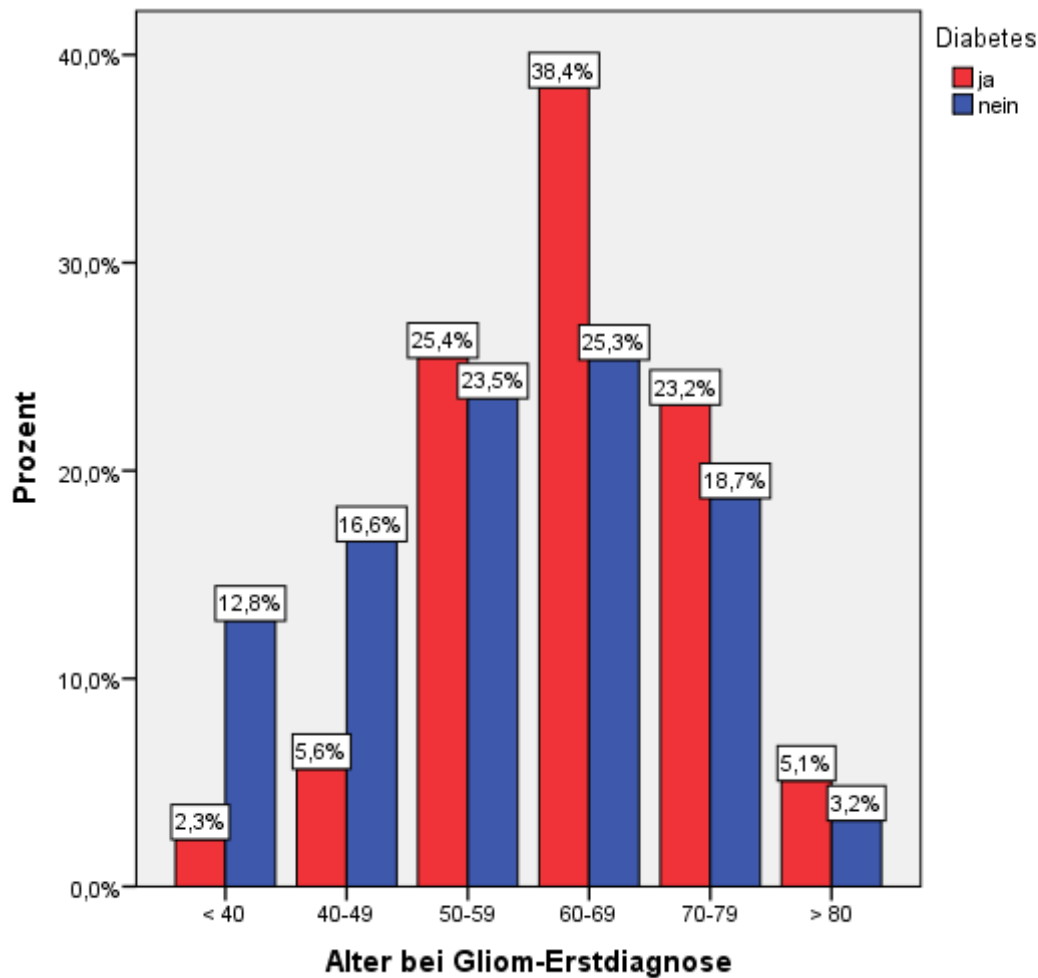


Abbildung 4 Verteilung der Diabetiker und Nicht-Diabetiker auf die verschiedenen Altersgruppen bei Gliomerstdiagnose

### 3.1.12 Metformin und andere Diabetesmedikation

Es lagen nicht für alle Diabetiker Daten zur Diabetes-spezifischen Medikation vor. Bei 69 Diabetikern war keine medikamentöse Therapie dokumentiert. Unter allen 1093 Patienten wurden 55 mit Metformin, 34 mit Sulfonylharnstoffen, 55 mit Insulin, 26 mit Glitazonen, 7 mit Gliniden, 5 mit DDP4-Inhibitoren, 3 mit Inkretinanaloga und 2 mit Alpha-Glukosidase-Hemmern behandelt. Teilweise wurden diese Medikamente in Kombination oder nacheinander eingenommen.

Zudem war auch nicht bei jedem Patienten mit antidiabetischer Medikation gleichzeitig die Diagnose Diabetes dokumentiert. Folglich erhielten 27 Patienten Medikamente gegen Diabetes, für die wir die eigentliche Diagnose nicht eruieren konnten.

Mithilfe von archivierten Arztbriefen und Fragebögen ermittelten wir 55 Patienten mit Metformintherapie. 4 davon hatten keine dokumentierte Diabetesdiagnose, wurden aber dennoch mit Metformin behandelt. Somit wurde Metformin von 5,0% aller 1093 Patienten oder 31,1% aller 177 Diabetiker eingenommen. 45 Patienten waren daneben noch andere Antidiabetika verordnet worden. 12 Patienten erhielten außer Metformin auch Insulin, 15 Sulfonylharnstoffe, 4 Glitazone, 5 Glinide, 3 Alpha-Glukosidase-Hemmer, 4 DDP4-Inhibitoren und 2 Inkretinanaloga. 14 Patienten erhielten insgesamt 3 oder mehr verschiedene Wirkstoffe.

11 Patienten mit Metformin hatten ein WHO-Grad III-, 44 ein WHO-Grad IV-Gliom. Somit war der Anteil der Patienten unter Metformintherapie bei den verschiedenen WHO-Graden mit 4,8 bzw. 5,1% in etwa gleich groß (kein signifikanter Unterschied im Chi-Quadrat-Test nach Pearson  $\chi^2(1) = 0,05$ ;  $p = 0,83$ ).

In Abbildung 5 lässt sich übersichtlich erkennen, dass Patienten mit Metformintherapie im Vergleich zu solchen ohne Metformintherapie zum Zeitpunkt der Gliom-Erstdiagnose in der Altersgruppe der unter 50-jährigen kaum repräsentiert waren. Der größte Anteil war zwischen 50 und 59 Jahren alt.

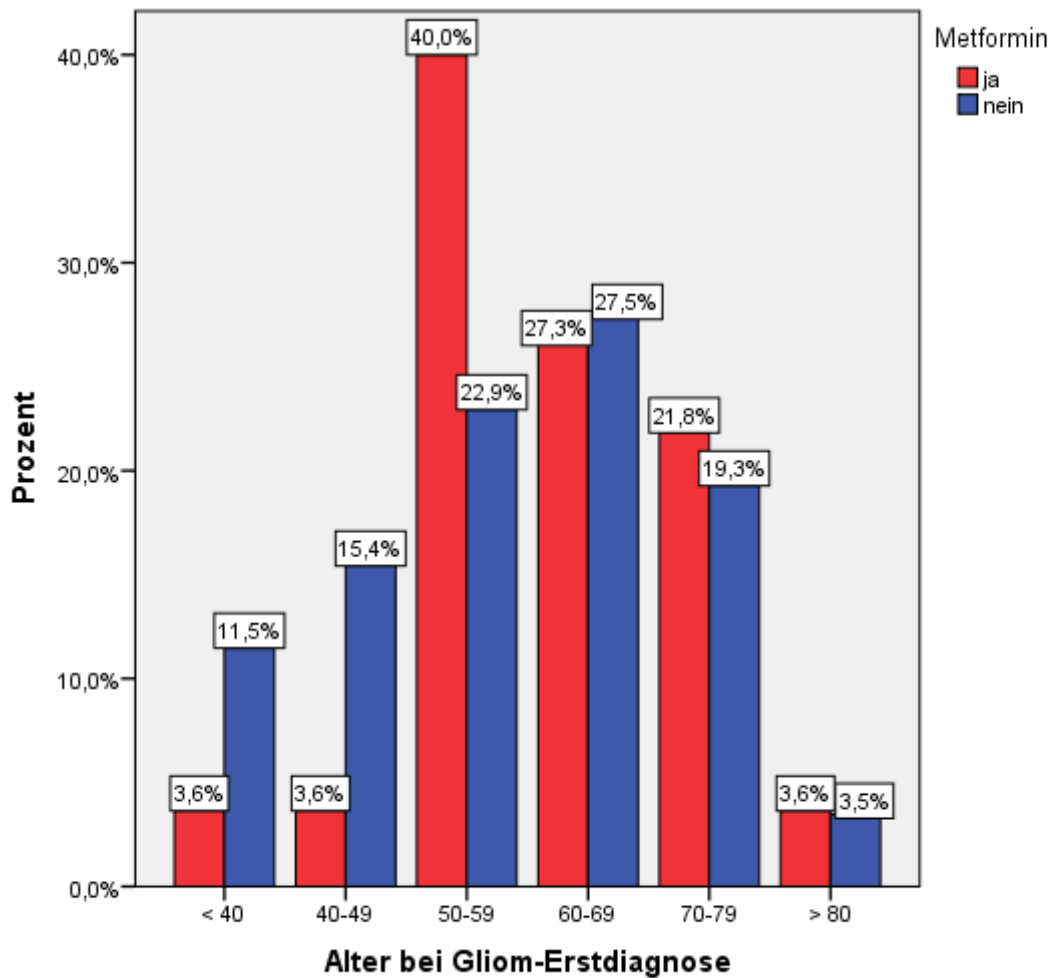


Abbildung 5 Verteilung der Patienten mit und ohne Metformin auf die verschiedenen Altersgruppen bei Gliom-Erstdiagnose

Bei mehr als der Hälfte der Patienten (52,7%), die eine Metformintherapie erhielten, wurde im Zeitraum von 2010 bis 2013 ein Gliom diagnostiziert. Ein knappes Fünftel (18,2%) erhielt die Diagnose zwischen 2006 und 2009. Von 2002 bis 2005 waren es 16,4% und von 1998 bis 2001 waren es mit 12,7% am wenigsten.

Unter den Metforminpatienten gab es signifikant weniger junge Menschen unter 50 Jahren. Sie waren häufiger männlich und hatten einen höheren BMI (vgl. entsprechende Unterpunkte). Außerdem hatten so gut wie alle Diabetes als dokumentierte Komorbidität. Von diesen Faktoren ist bekannt, dass sie das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben bei hochgradigen Gliomen beeinflussen bzw. verkürzen können. Da Patienten mit diesen Risikofaktoren im Metforminkollektiv überrepräsentiert waren und es daher zu Störeffekten kommen könnte, musste in den statistischen Auswertungen entsprechend adjustiert werden.

### 3.2 Univariate Berechnung von Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben

Insgesamt verstarben im Beobachtungszeitraum 902 von 1093 Patienten. Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten mit hochgradigen Gliomen betrug 1,2 Jahre (Konfidenzintervall, CI 1,08-1,25) und das mediane progressionsfreie Überleben 0,8 Jahre (CI 0,73-0,87). Die 1-Jahres-Überlebensrate war 56,5%. Nach 2 Jahren lebten noch 31,5% und nach 5 Jahren 14,6%.

#### 3.2.1 WHO-Grad

Aufgeschlüsselt nach WHO-Grad betrug das Gesamtüberleben für den Grad III 3,2 Jahre (CI 2,05-4,30) und für den Grad IV 1,0 Jahre (CI 0,96-1,09;  $p < 0,01$  nach Log-Rank). Das mediane progressionsfreie Überleben für Grad III betrug 2,5 Jahre (CI 1,73-3,25) und für Grad IV 0,7 Jahre (CI 0,62-0,74;  $p < 0,01$ ).

Beim Grad III beliefen sich die 1-, 2- und 5-Jahresüberlebensraten auf 76,5%, 61,3% und 41,3% und beim Grad IV auf 51,2%, 23,7% und 7,6% (vgl. Abbildung 6).

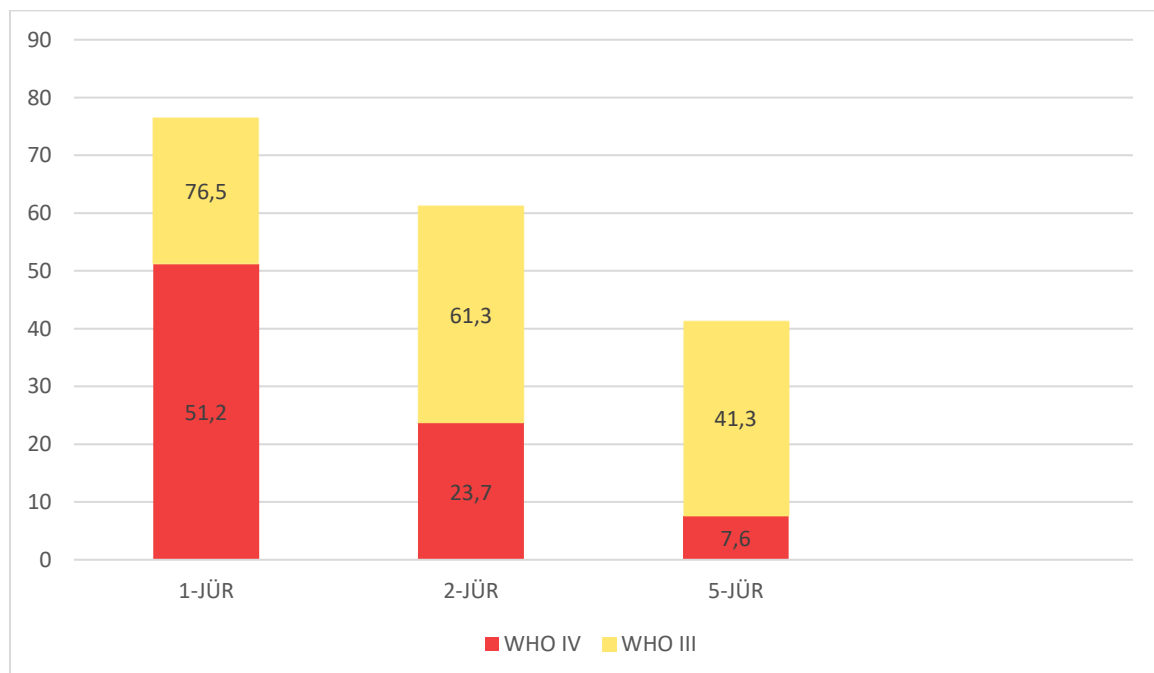


Abbildung 6 Gesamtüberleben nach 1, 2 und 5 Jahren in Prozent aufgeteilt nach WHO-Grad

### 3.2.2 Geschlecht

Männer hatten ein medianes Gesamtüberleben von 1,1 Jahren (95% CI 1,02-1,22) und ein progressionsfreies Überleben von 0,7 Jahren (95% CI 0,67-0,82). Bei Frauen betrug das Gesamtüberleben 1,2 Jahre (95% CI 1,09-1,40) und das progressionsfreie Überleben 0,9 Jahre (95% CI 0,75-1,01). Dieser Unterschied war nicht signifikant (p für Gesamtüberleben 0,08 und für progressionsfreies Überleben 0,13).

### 3.2.3 Diagnosejahr

Das Jahr der Diagnose hatte keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben ( $p=0,34$ ) und das progressionsfreie Überleben ( $p=0,28$ ) (vgl. Tabelle 11).

*Tabelle 11 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Diagnosejahr*

	Gesamtüberleben			progressionsfreies Überleben		
	Jahre	95% Konfidenzintervall		Jahre	95% Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze
1998-2001	1,1	0,99	1,29	0,7	0,54	0,88
2002-2005	1,0	0,85	1,16	0,8	0,64	0,87
2006-2009	1,3	1,18	1,51	0,9	0,78	1,09
2010-2013	1,2	1,04	1,40	0,8	0,68	0,90
Gesamt	1,2	1,08	1,25	0,8	0,73	0,87

### 3.2.4 Alter bei Diagnose

Das Alter bei Erstdiagnose beeinflusste das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben signifikant (sowohl für Gesamtüberleben als auch für progressionsfreies Überleben  $p<0,01$ ). Je jünger die Patienten bei der Erstdiagnose des hochgradigen Glioms waren, desto länger war das Überleben. Das längste mediane Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben hatten die unter 40-jährigen mit 6 bzw. 4,3 Jahren. Bei den über 80-jährigen fielen Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben jeweils auf nur noch wenige Monate ab (vgl. Tabelle 12, Abbildung 7 und Abbildung 8).



Tabelle 12 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Diagnosealter

	Gesamtüberleben 95% Konfidenzintervall			progressionsfreies Überleben 95% Konfidenzintervall		
	Jahre	Untere	Obere	Jahre	Untere	Obere
		Grenze	Grenze		Grenze	Grenze
< 40	6,0	3,54	8,36	4,3	1,89	6,80
40-49	2,0	1,52	2,54	1,4	1,05	1,83
50-59	1,4	1,16	1,56	1,0	0,81	1,15
60-69	1,0	0,90	1,08	0,7	0,63	0,78
70-79	0,5	0,43	0,66	0,4	0,36	0,51
≥ 80	0,3	0,18	0,48	0,3	0,20	0,44
Gesamt	1,2	1,08	1,25	0,8	0,73	0,87

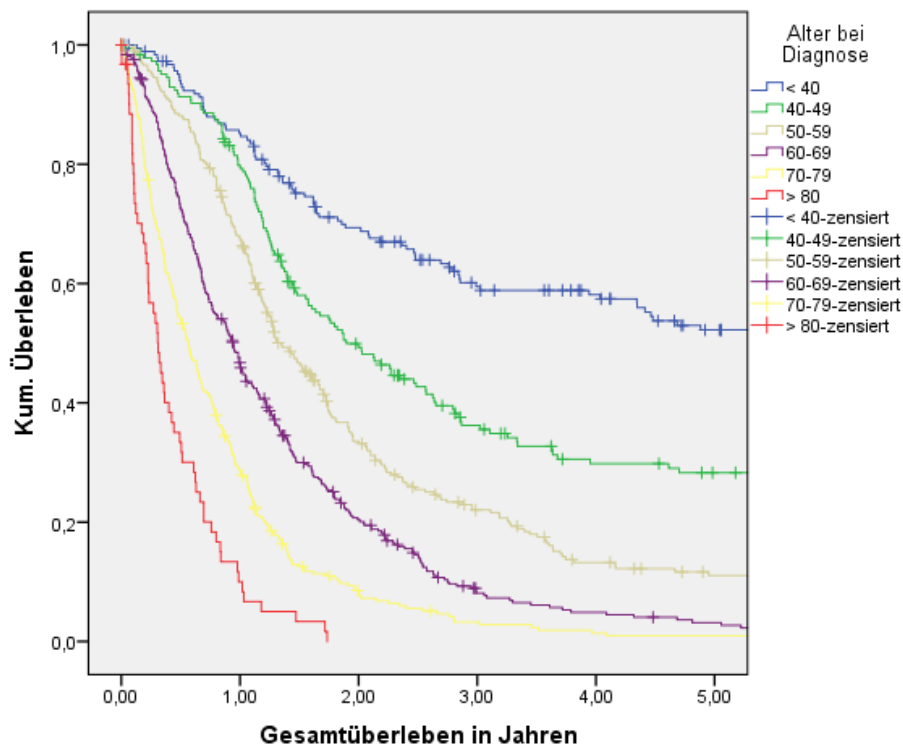


Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Altersgruppen

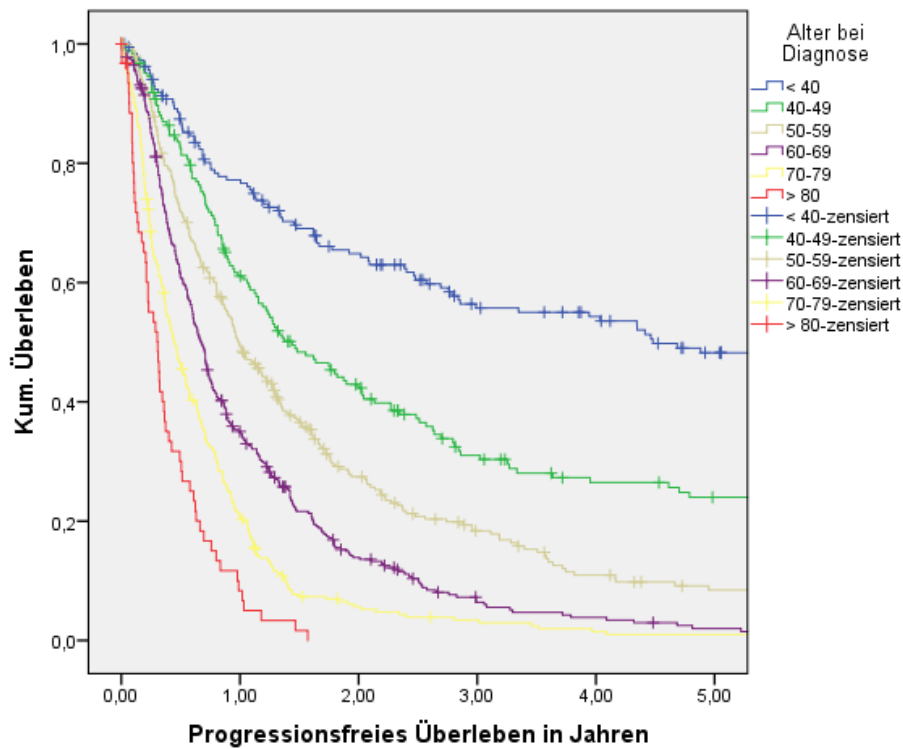


Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens nach Altersgruppen

Wenn man die univariaten Überlebenszeitanalysen getrennt nach WHO-Grad durchführt, wird deutlich, dass sich das Überleben ab 60 Jahren zwischen Patienten mit Grad III und IV kaum mehr unterscheidet. Hingegen weisen die jüngeren Patienten mit Gliomen vom Grad III jeweils ein deutlich längeres Gesamt- und progressionsfreies Überleben auf. Die p-Werte in Tabelle 13 und Tabelle 14 vergleichen jeweils dieselbe Altersstufe zwischen Grad III und IV.

Tabelle 13 Gesamtüberleben nach Alter getrennt nach WHO-Grad

	WHO-Grad III			WHO-Grad IV			p- Wert
	95%-Konfidenzintervall			95%-Konfidenzintervall			
	Untere	Obere		Untere	Obere		
	Jahre	Grenze	Grenze	Jahre	Grenze	Grenze	
< 40	8,9	7,33	10,52	1,5	0,88	2,03	<0,01
40-49	7,6	4,26	11,00	1,5	1,24	1,73	<0,01
50-59	3,2	1,56	4,82	1,3	1,12	1,45	<0,01
60-69	1,0	0,40	1,64	1,0	0,87	1,05	0,29
70-79	0,6	0,15	1,00	0,5	0,43	0,66	0,36
≥ 80	0,3	0,00	0,88	0,3	0,18	0,47	0,70
Gesamt	3,2	2,05	4,33	1,0	0,96	1,09	<0,01

Tabelle 14 Progressionsfreies Überleben nach Alter getrennt nach WHO-Grad

	WHO-Grad III			WHO-Grad IV			p- Wert
	95%-Konfidenzintervall			95%-Konfidenzintervall			
	Untere	Obere		Untere	Obere		
	Jahre	Grenze	Grenze	Jahre	Grenze	Grenze	
< 40	8,00	5,06	10,93	1,13	0,50	1,77	<0,01
40-49	6,03	0,39	11,68	0,90	0,66	1,15	<0,01
50-59	2,33	1,16	3,49	0,90	0,74	1,05	<0,01
60-69	0,84	0,64	1,04	0,68	0,60	0,77	0,13
70-79	0,40	0,10	0,70	0,44	0,36	0,52	0,23
≥ 80	0,35	0,00	0,88	0,27	0,17	0,37	0,63
Gesamt	2,49	1,73	3,25	0,68	0,62	0,74	<0,01

### 3.2.5 Histologische Diagnose

Je nach histologischer Diagnose zeigten sich signifikant unterschiedliches Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (p-Werte jeweils <0,01). Oligoastrozytome zeigten mit 9,4 Jahren (95% CI 7,56-11,21) das beste Gesamtüberleben. Es folgten Oligodendrogliome mit 6,7 Jahren (95% CI 2,27-11,13).

Anaplastische Astrozytome erreichten ein Gesamtüberleben von 2,2 Jahren (95% CI 1,57-2,80). Das schlechteste Überleben fand sich bei Glioblastomen mit 1,0 Jahren (95% CI 0,95-1,08)) (vgl. Abbildung 9).

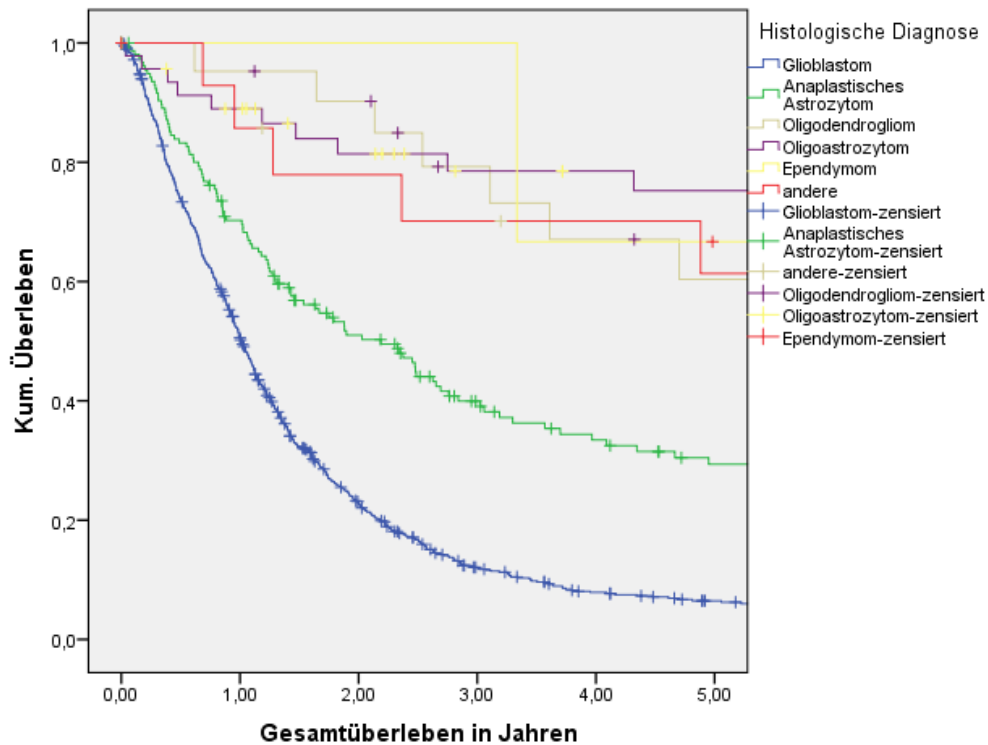


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach histologischer Diagnose

Das progressionsfreie Überleben betrug für die Oligoastrozytome 8,9 Jahre (95% CI 5,29-12,55), für Oligodendrogliome 5,5 Jahre (95% CI 2,07-8,90), für anaplastische Astrozytome 1,6 Jahre (95% CI 1,01-2,23) und für Glioblastome 0,7 Jahre (95% CI 0,61-0,72) (vgl. Abbildung 10).

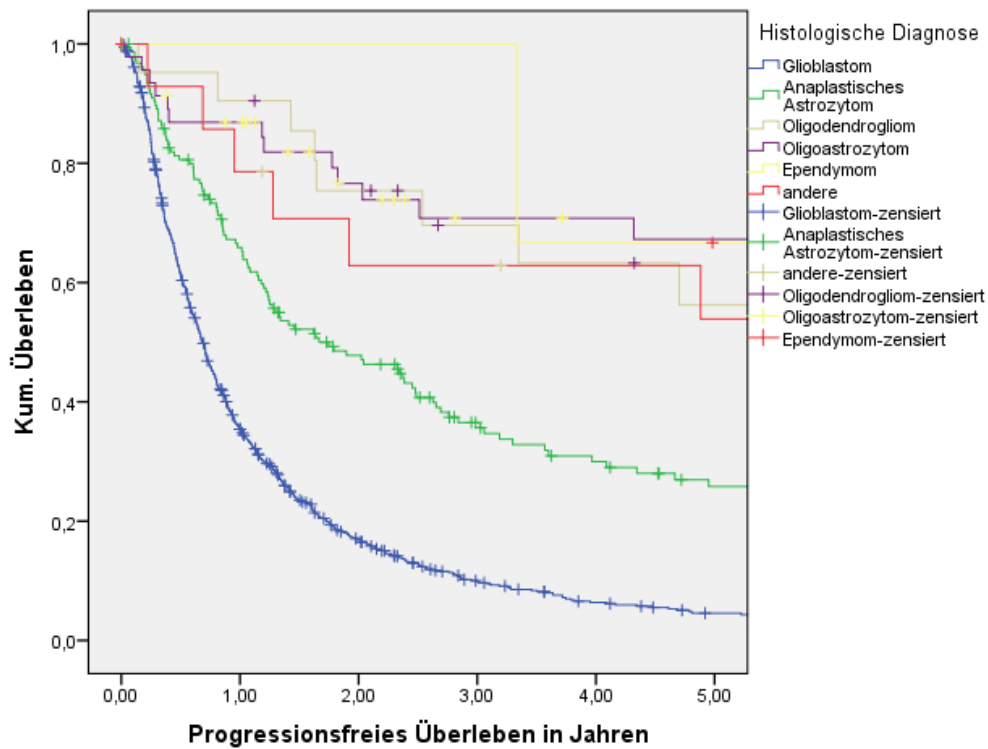


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens nach histologischer Diagnose

### 3.2.6 IDH1-Status

Der Einfluss des IDH1-Status auf das Überleben wurde untersucht, indem Patienten mit Mutation und solche mit Wildtyp univariabel verglichen wurden. Eine nachgewiesene IDH1-Mutation führte zu einem signifikant längeren Gesamtüberleben (10,1 Jahre; 95% CI 8,10-12,11) im Vergleich zum Wildtyp (1,4 Jahre, 95% CI 1,20-1,62;  $p < 0,01$  nach Log-Rank). Das progressionsfreie Überleben war ebenfalls signifikant verlängert bei IDH1-Mutation (10,1 Jahre; 95% CI 8,29-11,92 vs. 0,8 Jahre; 95% CI 0,62-1,08;  $p < 0,01$  nach Log-Rank). Die visuelle Darstellung ist Abbildung 11 und Abbildung 12 zu entnehmen.

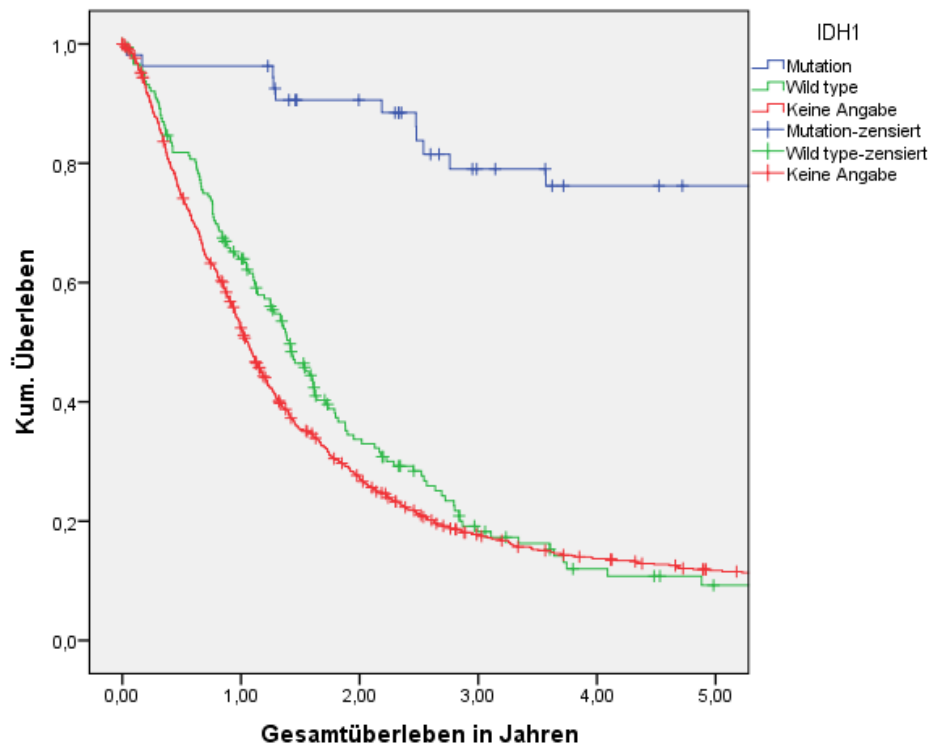


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach IDH1-Status

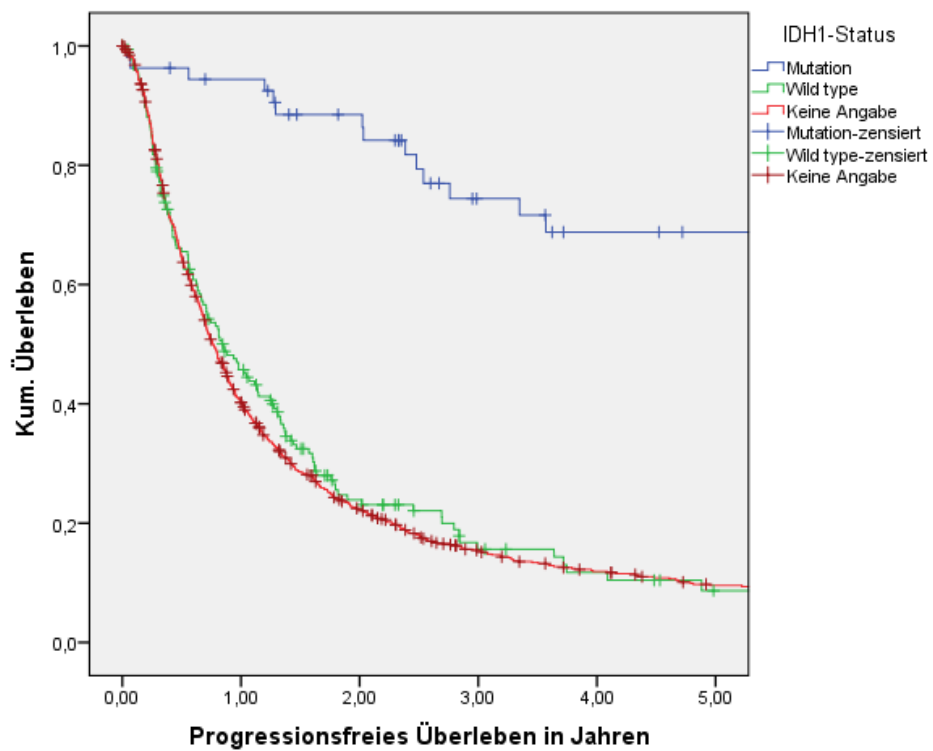


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens nach IDH1-Status

Bei der Analyse getrennt nach WHO-Grad zeigte sich, dass der Überlebensvorteil durch die IDH-Mutation allein auf die Gliome vom WHO-Grad III zurückgeht. Betrachtet man nur den Grad III, so zeigten die IDH-Mutierten mit 10,2 Jahren (95 % CI 8,03-12,27) ein signifikant besseres Gesamtüberleben als die Wildtypen mit 1,8 Jahren (95% CI 1,37-2,22;  $p < 0,01$  nach Log-Rank). Auch das progressionsfreie Überleben war mit 10,1 (95% CI 8,82-11,92) im Vergleich zu 1,1 Jahren (95% CI 0,79-1,51) signifikant länger ( $p < 0,01$ ).

Für den WHO-Grad IV betrug das Gesamtüberleben bei Patienten mit IDH1-mutierten Tumoren 1,3 (95% CI 0,02-1,25) vs. 1,4 Jahre bei Patienten mit IDH1-Wildtyp (95% CI 0,11-1,14) und das progressionsfreie Überleben 1,3 (95% CI 0,00-2,73) bzw. 0,6 Jahre (95% CI 0,52-0,75). Diese Unterschiede waren nicht signifikant ( $p = 0,39$  bzw.  $0,22$ ). Es sei aber noch einmal darauf hingewiesen, dass sich unter den Patienten mit einem Grad IV-Gliom nur 6 mit nachgewiesener IDH1-Mutation befanden.

### 3.2.7 MGMT-Status

Bei MGMT-Promoter-Methylierung zeigte sich ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben im Vergleich zu fehlender Methylierung (2,6 Jahre, CI 1,91-3,24 bzw. 1,3 Jahre, CI 1,06-1,46,  $p < 0,01$  nach Log-Rank). Beim WHO-Grad III betrug das Gesamtüberleben 9,4 Jahre (CI 6,87-11,83) bei Methylierung und 2,8 Jahre (CI 1,23-4,29) bei fehlender Methylierung ( $p < 0,01$ ). Beim Grad IV waren es 1,6 (CI 1,15-2,04) bzw. 1,1 Jahre (CI 0,93-1,32,  $p < 0,01$ ).

Auch das progressionsfreie Überleben war mit 1,4 Jahren (CI 1,01-1,84) bei Methylierung länger als ohne Methylierung (0,7 Jahre, CI 0,60-0,80,  $p < 0,01$ ). Beim Grad III waren es 8,8 (CI 4,60-12,92) vs. 1,6 Jahre (0,22-3,06,  $p < 0,01$ ) und beim Grad IV 0,9 (CI 0,63-1,18) vs. 0,6 Jahre (CI 0,50-0,72,  $p < 0,01$ ).

### 3.2.8 Karnofsky-Index (Karnofsky performance status scale)

Je höher der KPS war, desto länger waren auch Gesamt- und progressionsfreies Überleben. Das mediane Gesamtüberleben war bei einem KPS  $\geq 70$  mit 1,7 Jahren (95% CI 1,54-1,92) nahezu doppelt so lang wie bei einem KPS  $< 70$  mit 0,9 Jahren

(95% CI 0,75-1,05;  $p < 0,01$  nach Log-Rank). Das progressionsfreie Überleben betrug bei  $KPS \geq 70$  1,1 Jahre (95% CI 0,89-1,24) und  $< 70$  0,7 Jahre (95% CI 0,53-0,82;  $p < 0,01$  nach Log-Rank) (vgl. Abbildung 13, Abbildung 14 und Tabelle 15).

Im Anhang findet sich eine Tabelle zur Übersicht und Erläuterung des Karnofsky-Index.

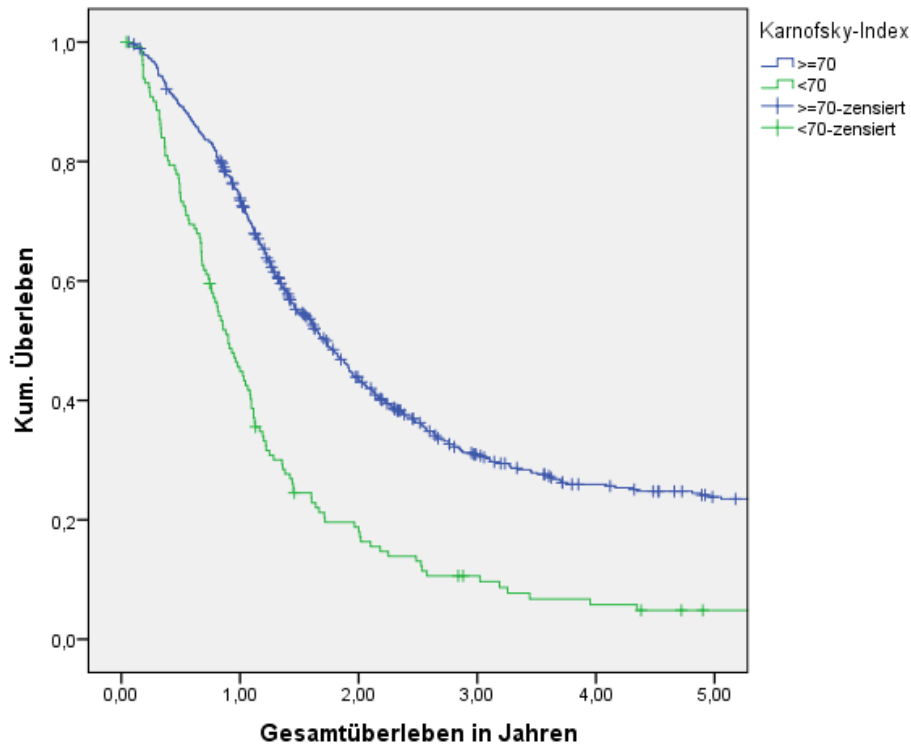


Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach KPS



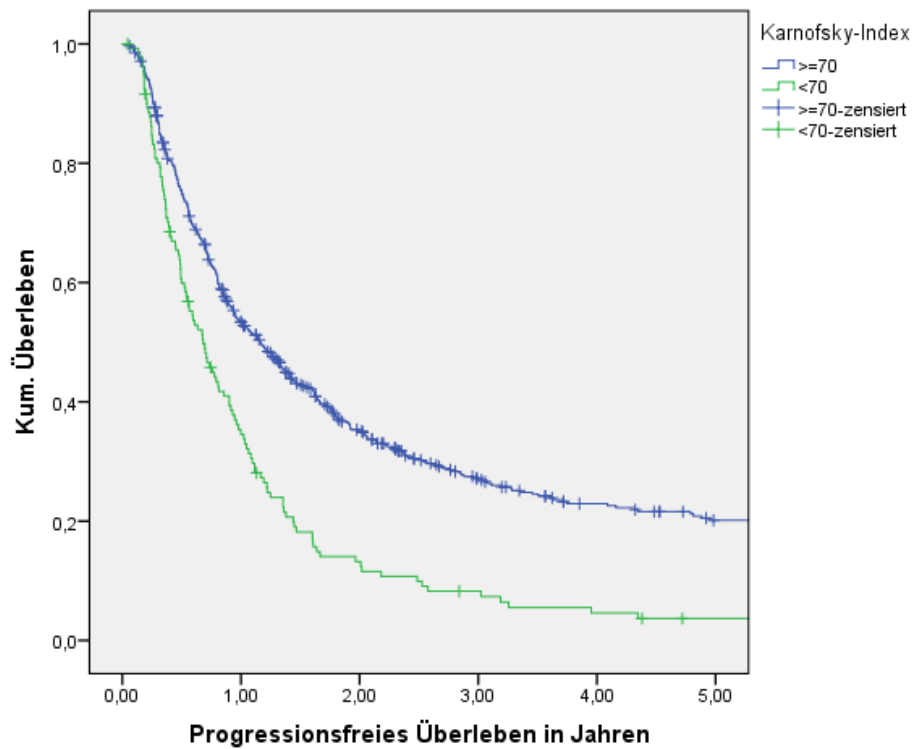


Abbildung 14 Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens nach KPS

Tabelle 15 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben aufgeteilt nach Karnofsky-Index

KPS	Jahre	Gesamtüberleben 95% Konfidenzintervall		progressionsfreies Überleben 95% Konfidenzintervall		
		Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze	
100	2,8	1,75	3,85	2,1	1,55	2,73
80-90	1,6	1,37	1,85	0,9	0,73	1,04
60-70	1,2	1,05	1,28	0,8	0,65	1,00
40-50	0,8	0,63	0,95	0,6	0,48	0,63
10-30	0,8	0,00	1,86	0,8	0,00	1,86
unbekannt	0,7	0,59	0,75	0,6	0,55	0,71
Gesamt	1,2	1,08	1,25	0,8	0,73	0,87

### 3.2.9 Tumorbezogene Primärtherapie

Bei der Überlebenszeitanalyse für die unterschiedlichen tumorbezogenen Primärtherapien zeigten sich das längste mediane Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben bei der Gruppe, die nur Operation und Chemotherapie erhalten hatte. Das Gesamtüberleben war mit 4,8 Jahren dreimal so lange wie bei der Gruppe mit dem zweitlängsten Überleben, die das Stupp-Schema erhalten hatte. Das deutlich längere Überleben lässt sich dadurch erklären, dass in dieser Gruppe Gliome vom WHO-Grad III deutlich überrepräsentiert waren (s.o.). Es folgte die Gruppe mit Operation, Bestrahlung und Chemotherapie mit anderen Wirkstoffen, welche sich nicht signifikant von der Gruppe mit Stupp-Schema unterschied ( $p=0,40$ ). Bei den übrigen Behandlungsmodalitäten war das Überleben deutlich kürzer (vgl. Tabelle 16).

*Tabelle 16 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Behandlungsschema*

	Gesamtüberleben			progressionsfreies Überleben		
	95%-Konfidenzintervall			95%-Konfidenzintervall		
	Untere	Obere		Untere	Obere	
	Jahre	Grenze	Grenze	Jahre	Grenze	Grenze
<i>OP+Chemo</i>	4,8	2,10	7,52	4,8	1,77	7,81
<i>OP+Rad+TMZ</i>	1,6	1,41	1,80	1,1	0,92	1,26
<i>OP+Rad+Chemo</i>	1,4	1,18	1,70	1,0	0,73	1,25
<i>OP+Rad</i>	0,9	0,81	1,04	0,7	0,61	0,83
<i>Rad+Chemo</i>	0,9	0,65	1,10	0,6	0,49	0,65
<i>Chemo</i>	0,7	0,00	1,98	0,7	0,00	2,23
<i>Nur OP</i>	0,7	0,59	0,77	0,6	0,43	0,81
<i>Rad</i>	0,5	0,31	0,68	0,4	0,31	0,51
<i>Andere</i>	0,4	0,26	0,46	0,4	0,26	0,46

(Rad = Radiatio, Chemo = Chemotherapie, TMZ = Temozolomid)

Durch eine Temozolomid-haltige Tumorthherapie zeigte sich bei Patienten mit MGMT-Promoter-Methylierung ein signifikant längeres Überleben als bei anderen Therapien (3,0 Jahre; 95% CI 2,43-3,62 bzw. 1,4 Jahre; 95% CI 0,72-1,98;  $p<0,01$ ). Auch das progressionsfreie Überleben war mit 2,0 (95% CI 1,32-2,72) im Vergleich zu 0,8 Jahren (95% CI 0,55-1,05) signifikant länger ( $p=0,01$ ).

Bei den Patienten ohne MGMT-Methylierung betrug das Gesamtüberleben 1,4 Jahre (95% CI 1,21-1,60) mit und 1,0 Jahre (95% CI 0,65-1,35) ohne Temozolomid. Hier wurde jedoch keine Signifikanz erreicht ( $p=0,24$ ). Ebenso wenig war das progressionsfreie Überleben signifikant unterschiedlich (0,7 Jahre; 95% CI 0,58-0,85 bzw. 0,6 Jahre; 95% CI 0,50-0,75;  $p=0,88$ ).

### 3.2.10 Resektionsgrad

Der Grad der Tumorresektion zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Gliompatienten. Das Gesamtüberleben war am längsten bei makroskopisch vollständiger Resektion (2,2 Jahre, 95% CI 1,48-2,85), gefolgt von Teilresektion (1,2 Jahre, 95% CI 0,99-1,50) und alleiniger Biopsie (0,5 Jahre, 95% CI 0,32-0,63). Das progressionsfreie Überleben betrug nach makroskopisch vollständiger Resektion 0,8 Jahre (95% CI 0,57-1,11), nach Teilresektion 0,6 Jahre (95% CI 0,46-0,65) und nach Biopsie 0,4 Jahre (95% CI 0,21-0,50).

### 3.2.11 Body Mass Index (BMI)

Um eine Überlebenszeitanalyse mit dem Faktor BMI durchführen zu können, teilten wir die Gliompatienten in folgende Gruppen ein: BMI kleiner 25,0, 25,0 bis 29,9 und größer gleich 30. Zwar war das Gesamtüberleben tendenziell länger bei niedrigerem BMI; dieses Ergebnis erreichte aber keine Signifikanz ( $p=0,25$ ).

Hingegen zeigten Patienten mit einem BMI ab 30 ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Patienten mit einem BMI  $<25$  ( $p=0,03$ ) und eine Tendenz zu einem kürzerem progressionsfreiem Überleben im Vergleich zu Patienten mit einem BMI von 25 bis 29,9 ( $p=0,08$ ) (vgl. Tabelle 17).

Tabelle 17 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben getrennt nach BMI

BMI	Jahre	Gesamtüberleben		progressionsfreie Überleben		
		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		
		Untere	Obere	Untere	Obere	
	Grenze	Grenze	Jahre	Grenze	Grenze	
<25	1,7	1,51	1,98	1,2	0,85	1,46
25,0-29,9	1,6	1,33	1,87	1,1	0,82	1,41
≥30,0	1,3	1,11	1,45	0,8	0,70	0,85

### 3.2.12 Diabetes mellitus

Die Diagnose eines Diabetes mellitus führte in der univariaten Analyse zu einem signifikant kürzeren Überleben. Bei Diabetikern mit hochgradigem Gliom betrug das mediane Gesamtüberleben 0,8 Jahre (95% CI 0,63-0,98), während es bei Nicht-Diabetikern 1,3 Jahre (95% CI 1,16-1,36;  $p < 0,01$  nach Log-Rank) betrug. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 0,6 (95% CI 0,49-0,70) bzw. 0,9 Jahre (95% CI 0,78-0,95,  $p < 0,01$  nach Log-Rank) (vgl. Abbildung 15 und Abbildung 16).

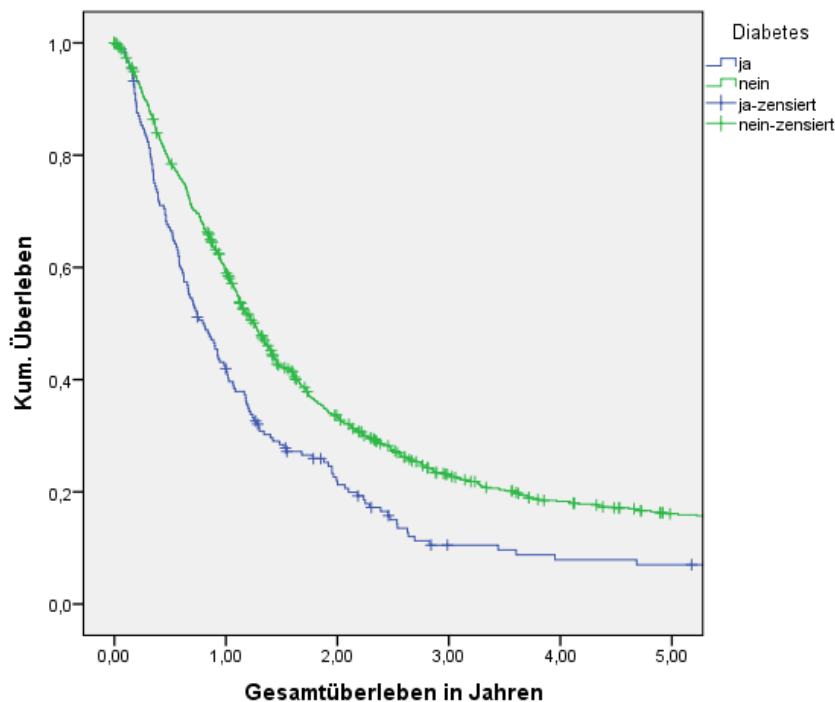


Abbildung 15 Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens Diabetes ja vs. nein

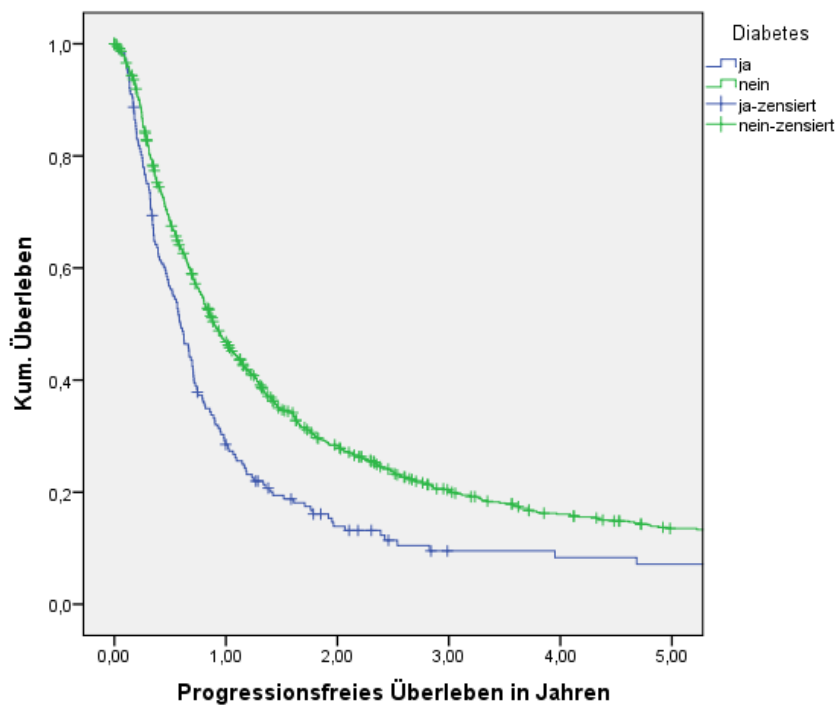


Abbildung 16 Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens Diabetes ja vs. nein

Beim WHO-Grad IV verkürzt eine Diabetesdiagnose das Überleben signifikant, wohingegen beim Grad III kein signifikantes Ergebnis erreicht wird (bei Grad III  $p=0,56$  für Gesamtüberleben und  $0,74$  für progressionsfreies Überleben, bei Grad IV  $p<0,01$  für Gesamtüberleben und für progressionsfreies Überleben). Bei Diabetikern mit Grad III-Gliom lag das Gesamtüberleben bei 1,9 (95% CI 0,61-3,14) und das progressionsfreie Überleben bei 1,2 Jahren (95% CI 0,00-3,03), während bei Nicht-Diabetikern das Gesamtüberleben 3,3 (95% CI 2,21-4,46) und das progressionsfreie Überleben 2,5 Jahre (95% CI 1,71-3,31) betrug. Bei Diabetikern mit Grad IV-Gliom betrug das Gesamtüberleben 0,7 (95% CI 0,56-0,88) und das progressionsfreie Überleben 0,6 Jahre (95% CI 0,46-0,67), und bei Nicht-Diabetikern 1,1 (95% CI 1,01-1,18) bzw. 0,7 Jahre (95% CI 0,65-0,78) (vgl. Tabelle 18).

Tabelle 18 Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben nach Diabetes und WHO-Grad

	Gesamtüberleben		progressionsfreies Überleben	
	Diabetes	Kein Diabetes	Diabetes	Kein Diabetes
WHO III	1,9	3,3	1,2	2,5
WHO IV	0,7	1,1	0,6	0,7

### 3.2.13 Metformin und andere Diabetesmedikamente

Um den Einfluss der Metformintherapie genauer zu untersuchen, wurde zunächst eine univariate Analyse des gesamten Patientenkollektivs durchgeführt. Danach erfolgte eine separate Auswertung der Untergruppen getrennt nach WHO-Grad, Vorhandensein von Diabetes und IDH1-Status. Zuletzt wurde eine multivariate Cox-Regression mit sämtlichen potenziellen Störvariablen durchgeführt. Diese wurde zusätzlich zu den oben genannten Untergruppen auch noch nach Geschlecht und Alter bei Diagnose stratifiziert. Genauso wurde neben Metformin auch mit Sulfonylharnstoffen, Insulin und Glitazonen verfahren.

#### 3.2.13.1 Univariate Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

In der univariaten Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier wurde für die Patienten mit Metformintherapie ein medianes Gesamtüberleben von 1,3 Jahren (95% CI 0,41-2,28) und ein progressionsfreies Überleben von 0,8 Jahren (95% CI 0,54-1,08) errechnet. Ohne Metformintherapie waren es entsprechend 1,2 (95% CI 1,07-1,24) bzw. 0,8 Jahre (95% CI 0,73-0,87). Weder Gesamtüberleben noch progressionsfreies Überleben unterschieden sich signifikant im Hinblick auf das Vorhandensein einer Metformintherapie ( $p=0,29$  für Gesamtüberleben und  $0,27$  für progressionsfreies Überleben).

### 3.2.13.1.1 WHO-Grad

Im Anschluss wurde der Einfluss der Metformintherapie (ja bzw. nein) in den Subgruppen der WHO-Grade III und IV untersucht. Beim Grad III zeigte sich in dieser univariaten Analyse ein deutlicher, aber nicht signifikanter Trend zu längerem Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben. Das Gesamtüberleben mit Metformintherapie betrug 10,2 Jahre (95% CI 0,23-20,08) und ohne 3,1 Jahre (95% CI 2,05-4,06;  $p=0,10$ ). Das progressionsfreie Überleben belief sich auf 10,2 Jahre (95% CI 0,23-20,08) bzw. 2,4 Jahre (95% CI 1,69-3,78;  $p=0,07$ ). Beim Grad IV gab es bei Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben weder große noch signifikante Unterschiede. Das Gesamtüberleben mit Metformintherapie betrug 1,0 Jahre (95% CI 0,50-1,55) und ohne ebenfalls 1,0 Jahre (95% CI 0,95-1,09;  $p=0,25$ ). Das progressionsfreie Überleben betrug 0,7 Jahre (95% CI 0,54-0,85) bzw. 0,7 Jahre (95% CI 0,61-0,74;  $p=0,76$ ) (vgl. Tabelle 19 und Abbildung 17 bis Abbildung 20).

Zusammengenommen kann man also erkennen, dass die Metformintherapie in der Gruppe der Grad III-Gliome einen wesentlich größeren (wenn auch nicht signifikanten) Einfluss auf das Überleben ausübt. Zu bedenken bleibt allerdings, dass die Zahl der Patienten mit Gliom vom Grad III und gleichzeitiger Metformintherapie mit 11 recht klein war.

*Tabelle 19 Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben nach Metformin und WHO-Grad*

	Gesamtüberleben		progressionsfreies Überleben	
	<i>Metformin</i>	<i>Kein Metformin</i>	<i>Metformin</i>	<i>Kein Metformin</i>
<i>WHO III</i>	10,2	3,1	10,2	2,4
<i>WHO IV</i>	1,0	1,0	0,7	0,7

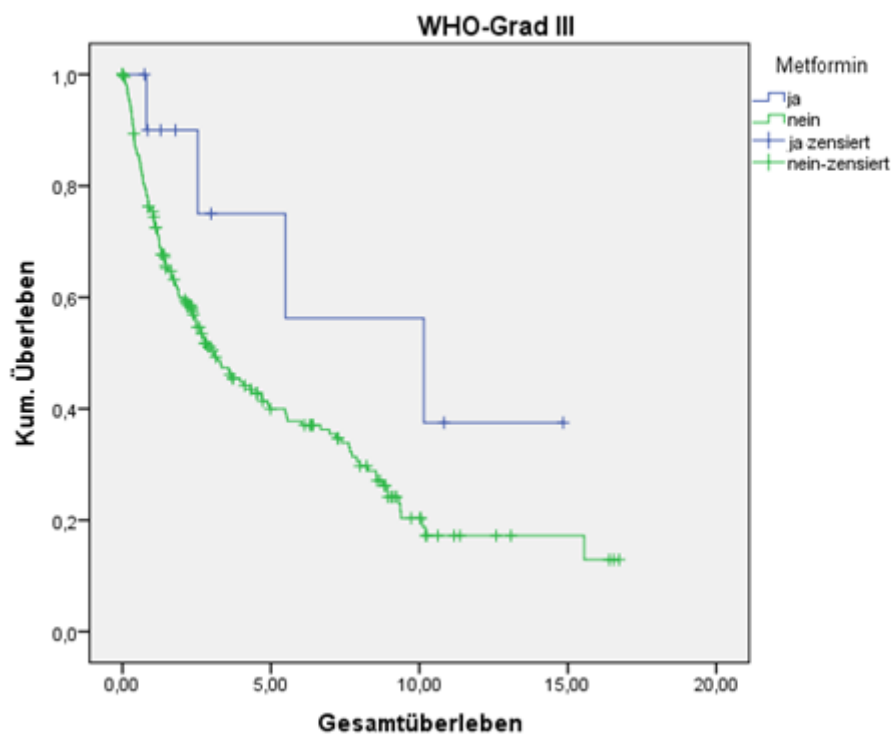


Abbildung 17 Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens getrennt nach Metformintherapie bei WHO-Grad III

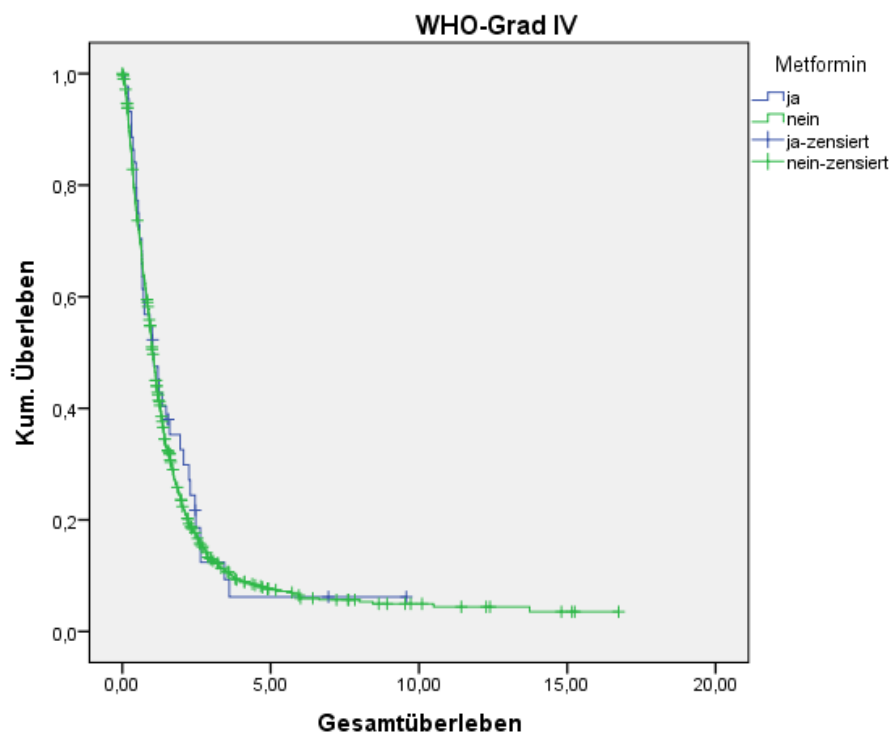


Abbildung 18 Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Metformintherapie bei WHO-Grad IV



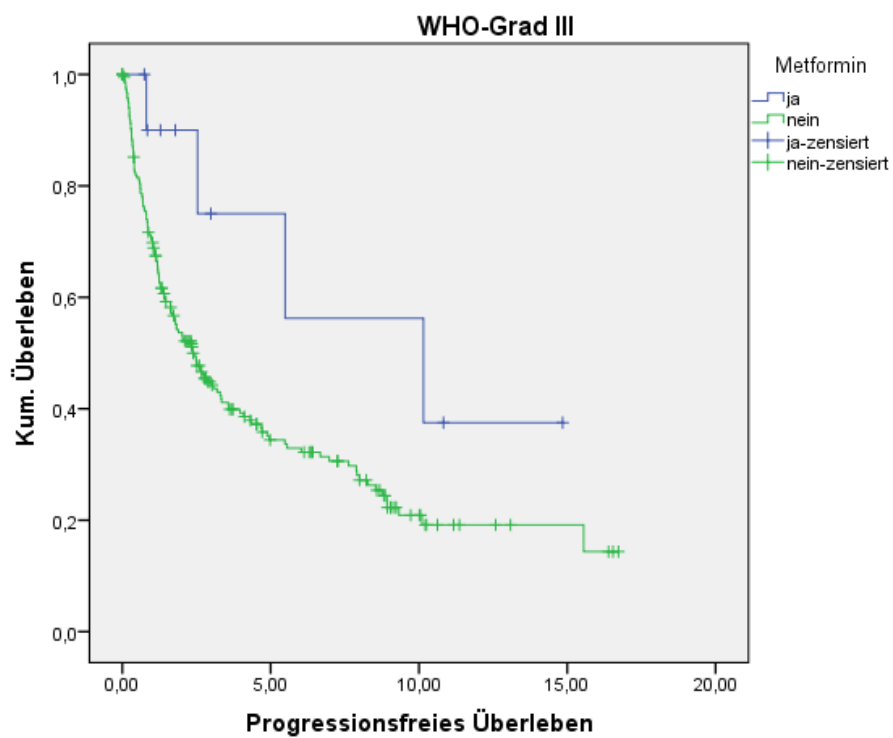


Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens nach Metformintherapie bei WHO-Grad III

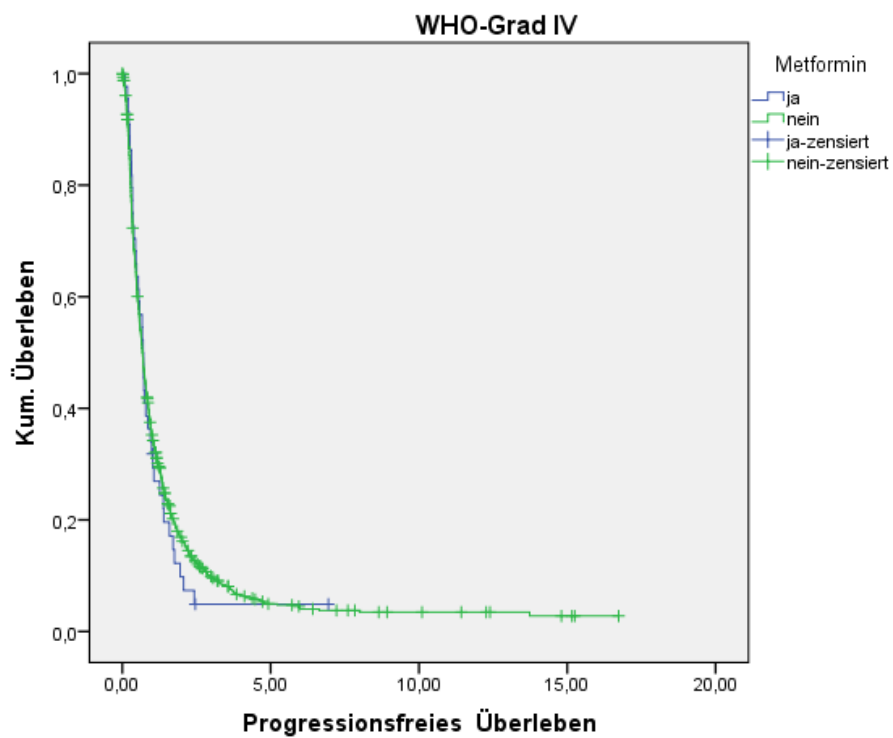


Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens nach Metformintherapie bei WHO-Grad IV

### 3.2.13.1.2 Diabetes

Als nächstes wurde der Einfluss der Metformintherapie in der Subgruppe der 177 Diabetiker mittels univariater Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse untersucht. Von den 55 Patienten, die Metformin einnahmen, wurden hier nur die 51 eingeschlossen, für die auch gleichzeitig die Diagnose Diabetes archiviert war. Das mediane Gesamtüberleben unter Metformintherapie betrug 1,2 Jahre (95% CI 0,71-1,77), während es bei den übrigen Diabetikern 0,7 Jahre waren (95% CI 0,49-0,83,  $p < 0,01$  nach Log-Rank). Das progressionsfreie Überleben betrug bei Metformintherapie 0,8 Jahre (95% CI 0,62-0,87) und ohne Metformintherapie 0,5 Jahre (95% CI 0,37-0,67;  $p < 0,01$  nach Log-Rank) (vgl. Abbildung 21 und Abbildung 22). Demzufolge führte in der Gruppe der Diabetiker im Vergleich zu anderer oder keiner Therapie schon allein Metformin (ohne Adjustierung für andere Variablen) zu längerem Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben.

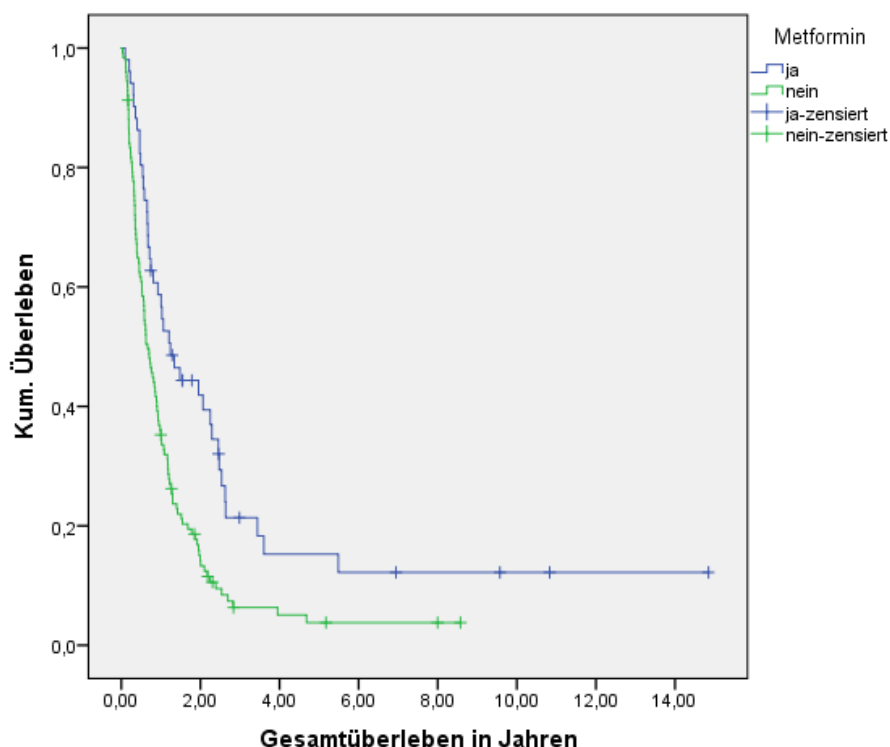


Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberleben bei Metformintherapie in der Subgruppe der Diabetiker

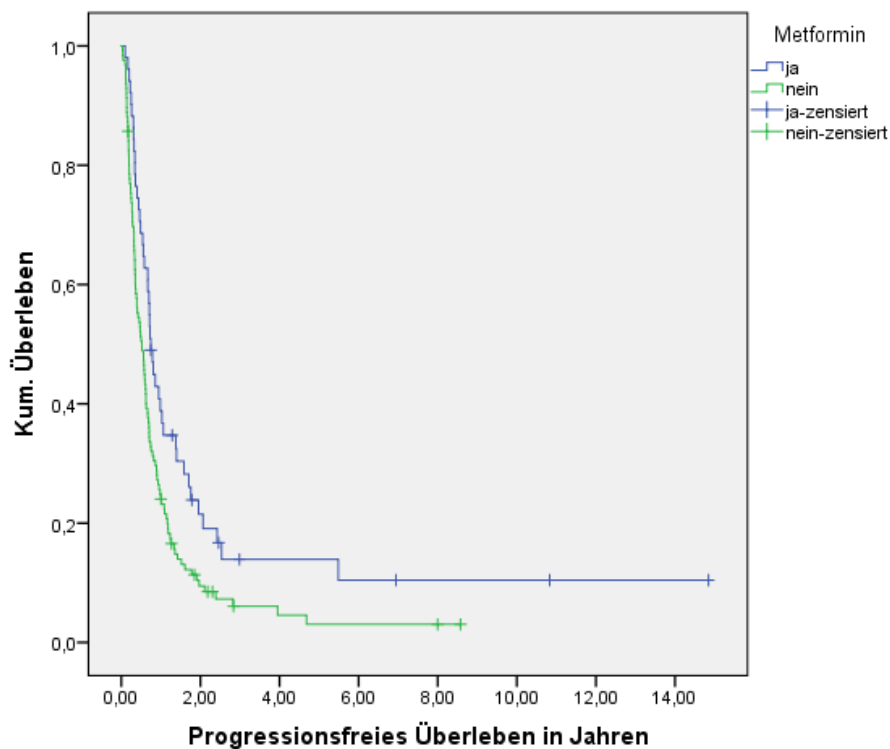


Abbildung 22 Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens bei Metformintherapie in der Subgruppe der Diabetiker

### 3.2.13.1.3 IDH1-Status

Weiterhin wurde der Einfluss von Metformin getrennt nach IDH1-Status analysiert. Wie bereits oben erwähnt, war das Überleben bei Patienten mit IDH-mutierten Tumoren deutlich verlängert. Bei IDH1-Mutation betrug das Gesamtüberleben mit Metformintherapie 10,2 Jahre (95% CI 0,00-21,55) und ohne 10,1 Jahre (95% CI 6,77-13,44;  $p=0,81$ ). Das progressionsfreie Überleben lag bei 10,2 Jahren (95%CI 0,00-21,55) bzw. 8,8 Jahren (95% CI 6,30-11,23;  $p=0,64$ ). In der Gruppe mit IDH1-Wildtyp lag das Gesamtüberleben mit Metformintherapie bei 0,8 Jahre (95% CI 0,00-2,44) und ohne bei 1,4 Jahren (95% CI 1,21-1,63;  $p=0,69$ ). Das progressionsfreie Überleben betrug 0,7 (95%CI 0,20-1,23) bzw. 0,8 Jahre (95% CI 0,59-1,05;  $p=0,42$ ).

In der univariaten Analyse fand sich somit kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen IDH1-Mutation und -Wildtyp durch die Metformintherapie. Allerdings war nur bei 5 Metforminpatienten eine IDH1-Mutation und bei 13 ein Wildtyp nachgewiesen worden.

#### 3.2.13.1.4 Andere Diabetesmedikamente

Sulfonylharnstoffe, Insulin und Glitazone brachten in der univariaten Analyse keinen signifikanten Vorteil für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Auch nach Stratifikation nach WHO-Grad und IDH1-Status und bei separater Auswertung der Diabetiker waren die Ergebnisse nicht signifikant.

#### 3.2.13.2 Multivariate Cox-Regression

Um für mögliche Störfaktoren zu adjustieren, wurde eine multivariate Cox-Regression mit schrittweiser Vorwärtsselektion durchgeführt. Zusätzlich zu der fest im Modell einbehaltenen Variable „Metformintherapie“ wurden folgende Variablen schrittweise in die Regression einbezogen und auf ihre Signifikanz überprüft: Geschlecht, Diagnosealter, Jahr der Diagnose, WHO-Grad, Primärtherapie, BMI, KPS, Diabetes, Sulfonylharnstoffe, Insulin, Glitazone, IDH-Status, MGMT-Status und Resektionsgrad.

Die mithilfe der Cox-Regreessionsanalyse ermittelten Hazard Ratios (HR) für die Metformintherapie zeigten einen signifikant positiven Effekt auf das Überleben unseres Gesamtkollektivs. Die Metformintherapie stand im Zusammenhang mit sowohl signifikant längerem Gesamtüberleben (HR=0,62; 95% CI=0,44-0,89, p=0,01) als auch progressionsfreiem Überleben (HR=0,71; 95%CI=0,50-1,00, p=0,05). Da wie bereits beschrieben bei 4 Patienten mit Metformintherapie keine definitive Diagnose „Diabetes“ ermitteln werden konnte, erfolgte eine separate Auswertung ohne diese Patienten. Es wurden folglich nur die 51 Patienten eingeschlossen, für die gleichzeitig Metformintherapie und Diabetes codiert waren. Diese Ergebnisse blieben mit der Hauptanalyse vergleichbar (HR für Gesamtüberleben=0,64; 95% CI=0,43-0,93; HR für progressionsfreies Überleben=0,75; 95% CI=0,52-1,09).

### 3.2.13.2.1 WHO-Grad

Nach der Stratifikation der Studienpopulation nach WHO-Grad zeigte sich ein differenziertes Bild, das sich bereits in der univariaten Analyse angedeutet hatte und in der Cox-Regression nun signifikant wurde. Der positive Effekt von Metformin auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben war stark ausgeprägt bei Patienten mit Gliomen vom WHO-Grad III (HR für Gesamtüberleben=0,30; 95% CI=0,11-0,81; p=0,02 und HR für progressionsfreies Überleben=0,29; 95% CI=0,11-0,78; p=0,01). Hingegen war die Auswirkung bei Patienten mit Gliomen vom WHO-Grad IV nicht signifikant (HR für Gesamtüberleben=0,83; 95% CI=0,57-1,20; p=0,32 und HR für progressionsfreies Überleben=0,85; 95% CI=0,59-1,22; p=0,38).

### 3.2.13.2.2 IDH1-Status

Zusätzlich erfolgte eine Cox-Regressionsanalyse getrennt nach IDH1-Status. Von den 178 Patienten mit IDH1-Wildtyp nahmen 13 Metformin ein, von den 54 mit IDH1-Mutationen waren es 5. Das bessere Überleben, das in der Gruppe aller Metforminpatienten beobachtet worden war, war bei den IDH1-Wildtypen leicht abgeschwächt (HR für Gesamtüberleben=0,69; 95% CI=0,36-1,330; p=0,27; HR für progressionsfreies Überleben=1,11; 95% CI=0,61-2,04; p=0,74). Hingegen zeigte sich bei den Patienten mit IDH1-Mutation durch Metformin sogar ein noch besseres Überleben; dieses Ergebnis erreichte allerdings keine Signifikanz (HR für Gesamtüberleben=0,33; 95% CI=0,06-1,67; p=0,18; HR für progressionsfreies Überleben=0,32; 95% CI=0,07-1,60; p=0,17).

### 3.2.13.2.3 Geschlecht

Es wurde eine getrennte Cox-Regression für männliches und weibliches Geschlecht durchgeführt. Sie zeigte einen etwas stärker ausgeprägten positiven Effekt von Metformin auf das Überleben bei Frauen (HR für Gesamtüberleben=0,50; 95% CI=0,27-0,93; p=0,03; HR für progressionsfreies Überleben=0,50; 95% CI=0,28-0,93;

p=0,03) als bei Männern (HR für Gesamtüberleben=0,65; 95% CI=0,44-0,95; p=0,03; HR für progressionsfreies Überleben=0,72; 95% CI=0,50-1,05; p=0,08).

#### 3.2.13.2.4 Alter bei Diagnose

Bei der Stratifizierung nach Alter zeigte sich nur in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren sowohl ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben als auch progressionsfreies Überleben unter Metformintherapie (HR für Gesamtüberleben=0,34; 95% CI=0,17-0,67; p<0,01 und HR für progressionsfreies Überleben=0,40; 95% CI=0,20-0,78; p<0,01).

Bei den unter 40-jährigen war zwar das Gesamtüberleben signifikant, das progressionsfreie Überleben aber nicht signifikant verbessert (HR für Gesamtüberleben=0,10; 95% CI 0,01-0,91; p=0,04; HR für progressionsfreies Überleben=0,16; 95% CI 0,02-1,52; p=0,11). Es gab aber insgesamt nur 2 Patienten mit Metformin, die bei Gliom-Erstdiagnose jünger als 40 Jahre alt waren.

In den übrigen Altersklassen gab es zwar eine leichte Tendenz zu verbessertem Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben; die Ergebnisse waren aber allesamt nicht signifikant (alle p>0,18).

#### 3.2.13.2.5 Andere Diabetesmedikamente

Mittels Cox-Regression konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben bzw. progressionsfreiem Überleben einerseits und der Einnahme von Sulfonylharnstoffen (p für Gesamtüberleben=0,61 und für progressionsfreies Überleben=0,45), Insulin (p=0,12 und 0,14) und Glitazonen (p=0,57 und 0,43) andererseits festgestellt werden. Auch bei der Auswertung getrennt nach WHO-Grad und IDH-Status und in der Subgruppe der Diabetiker wurde keine Signifikanz erreicht.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob Metformin einen Effekt auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben bei Patienten mit hochgradigen Gliomen hat. In die Studie wurden Patienten mit Gliomen der WHO-Grade III und IV eingeschlossen. Retrospektiv wurde unter anderem erhoben, ob diese Patienten an Diabetes erkrankt waren und das Medikament Metformin einnahmen. Für die Analyse wurde nach zahlreichen Störvariablen adjustiert und die Ergebnisse insbesondere auch nach WHO-Graden getrennt untersucht.

Hierbei zeigte sich in unserer Auswertung nur bei Patienten mit Gliomen vom WHO-Grad III ein signifikanter Überlebensvorteil durch eine Therapie mit Metformin, wohingegen kein signifikanter Effekt beim WHO-Grad IV zu beobachten war. Das längere Überleben bei WHO-Grad III-Gliomen war jedoch stark abhängig vom Mutationsstatus der Isocitrat-Dehydrogenase. Patienten mit Mutation lebten mehrere Jahre länger im Vergleich zu Patienten mit IDH-Wildtyp.

### 4.1 Diabetes führt zu einem reduzierten Überleben

Gliome zeichnen sich durch eine stark verkürzte Überlebensdauer nach Diagnosestellung aus. Bei den WHO Grad III-Gliomen liegt sie im Bereich von wenigen Jahren, bei Glioblastomen (WHO-Grad IV) bei wenig mehr als einem Jahr unter leitliniengerechter Therapie (62), (68). In der Regel besteht die Behandlung aus den Säulen operative Resektion, Bestrahlung und Chemotherapie. Innerhalb der letzten Jahre konnten die Behandlungsergebnisse in Bezug auf das Überleben nur in geringem Maße verbessert werden (166). Umso wichtiger ist die Suche nach alternativen, ergänzenden Behandlungsmodalitäten, um das Überleben zu verbessern. Ein vielversprechender Weg hierfür ist die Untersuchung von Medikamenten, die Gliompatienten für andere Begleiterkrankungen einnehmen. Als aussichtsreicher Kandidat hat sich hier das orale Antidiabetikum Metformin erwiesen.

Um die Rolle von Metformin besser einschätzen zu können, sollte man sich zunächst vor Augen führen, welche Auswirkungen die Begleitdiagnose Diabetes mellitus auf das Überleben hat. Auch bei ansonsten gesunden Patienten kann die Erkrankung zu

weiteren, teils schweren Komplikationen führen und erhöht dadurch das Sterberisiko im Vergleich zu nicht an Diabetes erkrankten Menschen (167), (99). Auch weisen Diabetiker sowohl eine höhere Gesamtkrebsinzidenz als auch -mortalität auf (112), (122). Für Gliome im Besonderen konnte gezeigt werden, dass Diabetes die Sterblichkeit erhöht, wenn man nicht zwischen WHO-Grad III und IV unterscheidet (72). Wenn nur Glioblastome betrachtet werden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (75). Als Grund für diese Diskrepanz kommen das meist niedrigere Alter bei Erstdiagnose eines Glioblastoms und das allein durch den Tumor schon sehr stark reduzierte Überleben in Frage, wodurch die langfristigen Komplikationen des Diabetes möglicherweise in den Hintergrund treten.

Passend zu den bisher veröffentlichten Ergebnissen war auch in der vorliegenden Studie das Gesamt- und progressionsfreie Überleben bei Diabetikern in der univariaten Analyse mit 0,8 und 0,6 Jahren signifikant kürzer als bei Nicht-Diabetikern mit 1,3 und 0,9 Jahren.

#### 4.2 Metformin führt zu geringerer Proliferation und erhöhter Apoptose bei Gliomzellen

Metformin ist ein orales Antidiabetikum, das seit langem zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt wird. In Laborstudien konnten zahlreiche Wirkungen auf Stoffwechsel und Zellproliferation nachgewiesen werden, die auch Einfluss auf Tumorzellen nehmen. Zahlreiche retrospektive Analysen konnten belegen, dass es durch eine Metformintherapie zu verringerter Inzidenz und Mortalität bei diversen Tumorerkrankungen kommt. Dem eigentlich schon lange als Diabetesmedikament bekannten Metformin wird seither auch eine vielversprechende Rolle in der zukünftigen Behandlung verschiedenster Neoplasien zugesprochen.

Metformin führt über verschiedene molekulare und zelluläre Wechselwirkungen zu einer Absenkung des Blutzuckerspiegels (vgl. 1.4.1). Mittlerweile ist auch bekannt, dass Metformin über mTOR hemmend auf Proteintranskription, Zellproliferation und Zellzyklusprogression wirkt und es dadurch zur Apoptose kommt (vgl. ausführliche Übersicht von Hay und Sonenberg 139). Diese proliferationshemmende Wirkung wurde auch mittels mehrerer in-vitro-Studien für Gliomzellen nachgewiesen (168),



(15), (144). Zu bedenken ist hier jedoch, dass teilweise sehr hohe Metformindosen untersucht wurden, die so nicht in einem lebenden Organismus erreicht werden können (169).

#### 4.3 Gliome vom WHO-Grad III haben häufiger eine Mutation der Isocitrat-Dehydrogenase

Hochgradige Gliome umfassen die Gliome der WHO-Grade III und IV. Im Vergleich zu den niedriggradigen Gliomen zeichnen sie sich im Allgemeinen durch einen aggressiveren Krankheitsverlauf und höhere Mortalität aus. Seit längerem ist bekannt, dass IDH-Mutationen eine wichtige Rolle für Prognose und Therapieansprechen spielen (28). Laut WHO-Klassifikation von 2021 werden diffuse Gliome mit IDH-Wildtyp und WHO-Grad IV als Glioblastom bezeichnet. Andere diffuse Gliome mit IDH-Mutation werden als „Astrozytom, IDH-mutiert“ bezeichnet und nach den WHO-Graden II bis IV eingeteilt. Beim Glioblastom ist also per definitionem das Vorliegen einer IDH-Mutation ausgeschlossen. Es sei jedoch noch einmal darauf hingewiesen, dass unsere Daten ebenso wie die histologischen Diagnosen zu Zeiten der älteren, mittlerweile obsoleten WHO-Klassifikationen erhoben wurden. In unserem Datensatz finden sich deshalb durchaus Glioblastome mit IDH-Mutation – nach heutigem Stand würden diese Tumoren anders benannt (34).

In der vorliegenden Studie war der Anteil an IDH1-Mutationen in der Gruppe der Patienten mit WHO-Grad III-Gliom deutlich höher. 54% hatten eine IDH1-Mutation. Bei den Patienten mit WHO-Grad IV-Gliom ließ sich nur bei 4,2% eine IDH1-Mutation nachweisen. Leider lagen nur für einen Teil der Patienten Informationen über den IDH1-Status vor (siehe unten). Man kann jedoch annehmen, dass auch in unserem Kollektiv der Anteil der IDH-Mutationen beim WHO-Grad III vergleichbar mit bisherigen Studien ist und somit eigentlich höher als 54% liegen sollte.

Wir konnten keine genaueren Untersuchungen zu Mutationen der IDH2 durchführen, da diese nur bei zwei Patienten im Datensatz nachgewiesen worden waren. Generell ist davon auszugehen, dass der Anteil an IDH2-mutierten Tumoren über die WHO-Grade II bis IV hinweg im niedrigen einstelligen Bereich liegt (82), (170).

#### 4.4 Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase führen bei Gliomen vom WHO-Grad III zu längerem Überleben

Patienten mit IDH1-Mutation wiesen ein deutlich längeres Überleben im Vergleich zu denjenigen ohne IDH1-Mutation auf. Bei der Stratifikation nach WHO-Grad fiel auf, dass dieser Überlebensvorteil jedoch nur für Patienten mit WHO-Grad III galt. Hier zeigte sich bei vorliegender IDH1-Mutation ein Gesamtüberleben von 10,2 Jahren und ein progressionsfreies Überleben von 10,1 Jahre gegenüber 1,8 bzw. 1,1 Jahre bei IDH1-Wildtypen. Die sehr ähnlichen Werte von Gesamt- und progressionsfreiem Überleben kommen vermutlich durch die insgesamt geringe Anzahl an Patienten mit bekannter IDH1-Mutation sowie die Tatsache zustande, dass zum zeitlichen Ende der Studie noch viele Patienten mit WHO-Grad III-Gliomen am Leben waren, sodass sie für die Überlebenszeitanalyse als zensierte Fälle gewertet wurden.

Beim WHO-Grad IV zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne IDH1-Mutation. Hier sollte jedoch bedacht werden, dass sich unter den eingeschlossenen Patienten mit einem WHO-Grad IV-Gliom nur 6 mit nachgewiesener IDH1-Mutation befanden. Dies entspricht ca. 4% der Glioblastome. Andere Studien berichten von einem Anteil von ca. 5 bis 10% und konnten auch einen positiven Effekt einer IDH1-Mutation bei Glioblastomen auf das Überleben nachweisen (67), (92), (24). Da jedoch bei unserer Studie für einen großen Teil der Patienten der IDH1-Status nicht bekannt war, könnte der tatsächliche Anteil höher liegen und möglicherweise eine relevante Assoziation zum Überleben vorliegen.

#### 4.5 Frühere Studien wiesen auf Überlebensvorteil bei Gliompatienten durch Metformintherapie hin

Die vielversprechenden Ergebnisse zu Metformin in Laborstudien machten Hoffnung, dass sich das Medikament auch für die Behandlung von Krebspatienten eignen könnte. Es gibt bereits einige retrospektive Untersuchungen, beispielsweise zu Tumoren aus dem Gastrointestinaltrakt und zu Brustkrebs, die von positiven Effekten auf das Überleben berichteten (154), (171), (153).

Zum Zusammenhang zwischen Metformineinnahme und Überleben bei hochgradigen Gliomen gibt es bisher relativ wenige Studien. Eine Studie umfasste 276 Patienten mit Glioblastom, wovon 40 (14,5%) an Diabetes mellitus litten und wiederum 20 eine Metformintherapie erhielten. Hier zeigte sich für die Metformin-Gruppe in der univariaten Analyse ein statistisch verlängertes progressionsfreies Überleben, jedoch kein verlängertes Gesamtüberleben. In der multivariaten Analyse war der Einfluss der Metformintherapie nicht statistisch signifikant. Diese Studie umfasste nur eine geringe Patientenzahl. Außerdem war sie auf Glioblastome (WHO-Grad IV) beschränkt (75).

Eine weitere Studie umfasste insgesamt 988 Patienten mit Glioblastom, von denen 124 (12,6%) an Diabetes litten und 18 eine Monotherapie mit Metformin erhielten. Hier zeigte sich in der univariaten Analyse ein verlängertes Gesamtüberleben für Patienten mit Metformintherapie; das progressionsfreie Überleben wurde nicht veröffentlicht. Dieses Ergebnis war auch in der multivariaten Analyse signifikant. Auch wenn diese Studie mehr Glioblastompatienten umfasste, so war die Anzahl der Patienten mit Metformintherapie jedoch ebenfalls recht niedrig. Zudem waren auch hier nur Glioblastome (WHO-Grad IV) vertreten (172).

Eine andere Studie untersuchte primär die Auswirkung von Diabetes mellitus und Übergewicht auf das Outcome von Patienten mit hochgradigen Gliomen. Die Studie umfasste insgesamt 177 Patienten, von denen 40 (23%) ein Astrozytom vom WHO-Grad III und 131 (77%) ein Glioblastom (WHO-Grad IV) hatten. 15 Patienten (9%) hatten zusätzlich einen Diabetes mellitus. Laut der Studie war kein antidiabetisches Medikament signifikant mit dem progressionsfreien oder Gesamtüberleben assoziiert. Jedoch wurden in dieser Studie keine Informationen über die untersuchten Medikamente veröffentlicht. Es ist nur anzunehmen, dass darunter auch Metformin als am häufigsten verschriebenes Antidiabetikum war. Neben dieser offensichtlichen Einschränkung war auch hier die Anzahl der Patienten und die Anzahl der Diabetiker relativ gering. Zwar waren in dieser Studie Patienten mit WHO-Grad III und IV enthalten, jedoch wurde nicht explizit getrennt nach WHO-Grad analysiert (72).

#### 4.6 Metformin verlängert univariat das Überleben bei Diabetikern mit hochgradigen Gliomen

In unserer Studie zeigte sich im Vergleich zwischen Gliompatienten mit und ohne Metformintherapie ohne weitere Stratifizierung ein tendenziell längeres Überleben in der erstgenannten Gruppe, wobei hier jedoch keine Signifikanz erreicht wurde. Wenn man nun bedenkt, dass Patienten mit Metformintherapie gleichzeitig an einem Diabetes mellitus erkrankt sind, der eigentlich zu einem verkürzten Überleben führt, so kann man dieses Ergebnis als einen ersten Hinweis auf einen positiven Effekt von Metformin auf das Überleben von Gliompatienten werten.

In einer separaten Analyse, die nur die 177 Diabetiker umfasste, zeigte sich dann ein signifikanter Überlebensvorteil bei Patienten mit Metformintherapie im Gegensatz zu keiner oder anderer Therapie (für OS 1,2 vs. 0,7 Jahre,  $p=0,000523$  und für PFS 0,8 vs. 0,5 Jahre,  $p=0,007$ ). In der Gruppe der Diabetiker zeigte Metformin also bereits in der univariaten Analyse einen signifikanten Effekt, ohne dass für weitere Variablen adjustiert wurde. Das unterscheidet den Wirkstoff Metformin von allen anderen antidiabetischen Medikamenten, die in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten.

#### 4.7 Metformin führt in der Subgruppe der Patienten mit Gliomen vom WHO-Grad III zu längerem progressionsfreiem und Gesamtüberleben

Im Vergleich ist die vorliegende Studie die bisher größte retrospektive Untersuchung der Wirkung von Metformin auf progressionsfreies und Gesamtüberleben bei Patienten mit hochgradigen Gliomen. Unseres Wissens gab es zuvor keine Studie, die diese Wirkung getrennt nach WHO-Grad und nach den relevanten molekularen Markern untersucht hat.

In der univariaten Analyse betrug das Gesamtüberleben bei WHO-Grad III 3,2 und bei Grad IV 1,0 Jahre und das progressionsfreie Überleben 2,5 bzw. 0,7 Jahre. Das längere Überleben bei niedrigerem WHO-Grad entspricht in etwa bisher veröffentlichten Ergebnissen (54). Wenn man diese beiden Gruppen nun weiter in Bezug auf die Metformintherapie (ja vs. nein) analysiert, zeigte sich hier bereits in der

univariaten Analyse ein deutlicher, aber statistisch nicht signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit Gliomen vom WHO-Grad III unter Metformintherapie (OS 10,2 Jahre (95% CI 0,23-20,08) vs. 3,1 Jahre (95% CI 2,05-4,06;  $p=0,101$ )).

Mithilfe der multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte für die Metformintherapie ein signifikant positiver Effekt auf das Überleben unseres Gesamtkollektivs ohne Unterteilung in WHO-Grade nachgewiesen werden. Nach der Stratifikation der Studienpopulation nach WHO-Grad zeigte sich ein signifikanter positiver Effekt von Metformin auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Gliomen vom WHO-Grad III (HR für Gesamtüberleben=0,30; 95% CI=0,11-0,81;  $p=0,018$  und HR für progressionsfreies Überleben=0,29; 95% CI=0,11-0,78;  $p=0,014$ ). Weder univariat noch multivariat zeigte sich ein positiver Effekt für Gliome vom WHO-Grad IV.

#### 4.8 Möglicher Zusammenhang zwischen Überlebensvorteil durch Metformintherapie bei WHO-Grad III-Gliomen mit tumoreigenem IDH-Mutationsstatus

Kurz zusammengefasst: In der hier vorliegenden Studie konnte ein positiver und statistisch signifikanter Effekt einer Therapie mit Metformin auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben allein bei Patienten mit Gliomen vom WHO-Grad III nachgewiesen werden, nicht jedoch bei Gliomen vom WHO-Grad IV.

Ein möglicher Grund, der dieses Ergebnis erklären könnte, betrifft den Mutationsstatus des Enzyms Isocitrat-Dehydrogenase. IDH ist Teil des Citratzyklus, mithilfe dessen organische Stoffe zum Zwecke der Energiebereitstellung und zur Synthese von Stoffwechsel(zwischen-)produkten abgebaut werden. Eine Mutation der IDH führt zu einem Verlust der Fähigkeit, Isocitrat NADP-abhängig in  $\alpha$ -Ketoglutarat umzuwandeln. Zudem führen sie im Sinne einer Gain of function-Mutation zur NADPH-abhängigen Umwandlung von  $\alpha$ -Ketoglutarat zu 2-Hydroxyglutarat. Da IDH-Mutationen immer heterozygot vorliegen, können beide Vorgänge parallel ablaufen (173). Die Überexpression von 2-Hydroxyglutarat hat über verschiedene zelluläre Vorgänge, die teilweise noch nicht vollständig erforscht sind, onkogene Wirkungen (173). In vitro konnte nachgewiesen werden, dass Zellen mit IDH-Mutation in ihrer Fähigkeit, Energie (z.B. in Form von NADPH) zu generieren, deutlich eingeschränkt sind. Zudem zeigten

jene IDH-mutierten Zellen eine im Vergleich zu Wildtyp-Zellen deutlich stärkere Reduktion ihrer metabolischen Aktivität, wenn sie mit unterschiedlichen Dosierungen von Metformin inkubiert wurden. Dies führte – teilweise über noch nicht vollständig geklärte Stoffwechselfvorgänge – zu geringerer Proliferation, erhöhtem oxidativem Stress (u.a. durch reduzierte Bildung des zellulären Antioxidans Glutathion) und erhöhter Apoptose-Rate (173).

Der positive Effekt bei WHO-Grad III-Gliomen könnte in der hier vorliegenden Studie also auf der Tatsache beruhen, dass diese Tumore eine hohe Rate an IDH-Mutationen aufweisen und somit eine im Vergleich zum Wildtyp stärkere Reduktion der Proliferation bzw. höhere Apoptose-Rate und in der Folge ein längeres Überleben aufweisen. Einschränkend muss dazu gesagt werden, dass oben genannte *in-vitro*-Studie an einer Zelllinie aus Brustdrüsenepithel und nicht an Gliomzellen durchgeführt wurde. Zumindest in der Theorie kann so aber auch das *in vivo* bessere Überleben durch Metformin erklärt werden. Hier bedarf es jedoch sicherlich auch weiterhin noch eingehender Forschung.

#### 4.9 Vorteile unserer Studie

Die vorliegende Studie hat einige nennenswerte Vorteile. Wie bereits genannt, umfasst sie eine große Anzahl an Patienten. Über den gewählten Studienzeitraum wurde jeder Patient mit hochgradigem Gliom aus der Region Ostbayern eingeschlossen. Dadurch, dass die Auswahl der Patienten anhand des Wohnortes in Niederbayern und der Oberpfalz erfolgte, gab es kaum Verzerrereffekte durch die Patientenauswahl (selection bias). Zusätzlich war die Studie frei von Verzerrereffekten durch selektives Berichten von Endpunkten (recall bias oder reporting bias), da die Datenerhebung mittels Arztbriefen und bei Hausärzten archivierten Unterlagen durchgeführt wurde.

Als positiv für die Validität unseres Datensatzes kann man die Tatsache werten, dass einige bereits in anderen Studien publizierte Ergebnisse bestätigt werden konnten. So waren beispielsweise das Alter bei der Gliomdiagnose, die Prädominanz des männlichen Geschlechts, der Anteil der Diabetiker, die Überlebenszeit der Patienten mit WHO Grad III- und Grad IV-Gliomen und das längere Überleben bei IDH-Mutation

vereinbar mit den Resultaten anderer Studien. Außerdem waren für jeden Patienten die histologische Diagnose und der WHO-Grad dokumentiert.

Als besonderen Vorteil sehen wir die hohe Anzahl an stratifizierten Analysen unserer Studie. Es wurden zahlreiche univariate und multivariate Analysen anhand bereits bekannter Faktoren mit Einfluss auf das Überleben durchgeführt. Viele bereits veröffentlichte Studien zur Wirkung von Metformin auf hochgradige Gliome bezogen sich nur auf Glioblastome oder führten keine Stratifikation nach WHO-Grad durch. Die in unserer Studie erstmalig getrennte Untersuchung nach WHO-Grad III und IV lieferte mit einem durch Metformin signifikant verlängerten progressionsfreien und Gesamtüberleben bei WHO-Grad III ein sehr interessantes Ergebnis.

#### 4.10 Nachteile unserer Studie

Unsere Studie weist mehrere Unzulänglichkeiten auf. 121 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da für sie weder ein archiviertes Follow up in Form eines Arztbriefes noch eine hinterlegte Hausarztadresse vorhanden waren, sodass hier keine Aussage bezüglich der Begleiterkrankungen und Medikation zu treffen war. Leider gab es bei der Anzahl der archivierten Unterlagen eine große Spannweite. So waren zwar für zwei Patienten je 76 Dokumente in der Datenbank vorhanden, im Gegensatz dazu jedoch für 277 Patienten nur jeweils ein Dokument. Da nicht immer alle Diagnosen beziehungsweise die vollständige Medikation in den Arztbriefen aufgeführt war, könnte es hier zu Verzerrungen gekommen sein. Wir versuchten zwar, fehlende Daten mithilfe des versendeten Fragebogens an die Hausärzte zu ergänzen. Bei einem Rücklauf von knapp 30% war dies jedoch nur in begrenztem Umfang möglich.

Nicht für alle Variablen war eine vollständige Datenerhebung möglich. Hierfür gab es unterschiedliche Gründe. Nur für 232 Patienten konnten wir den Status der IDH1-Mutation erheben. Da die Bedeutung von IDH-Mutationen erst 2008 erkannt wurde (24), waren aufgrund des Studienzeitraumes für viele Patienten keine Daten diesbezüglich vorhanden. Andererseits ist es, wie bereits oben beschrieben, nicht sicher auszuschließen, dass aufgrund des nicht optimalen, archivierten Follow up's einige Patienten, die tatsächlich eine Metformintherapie erhalten hatten, nicht als

solche identifiziert wurden. Abbildung 19 (modifiziert nach Tabelle 8) soll noch einmal verdeutlichen, dass beim Großteil der Patienten leider keine Informationen über den Status der IDH-Mutation vorhanden war.

*Tabelle 20 IDH-Status aufgeteilt nach WHO-Grad*

	<i>WHO-Grad III</i>		<i>WHO-Grad IV</i>		<i>Gesamt</i>	
	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>	<i>Anzahl</i>	<i>%</i>
<i>IDH1 Mutation</i>	48	20,8	6	0,7	54	4,9
<i>Wildtyp</i>	41	17,7	137	15,9	178	16,3
<i>Keine Angabe</i>	142	61,5	719	83,4	861	78,8
<i>IDH2 Mutation</i>	2	0,9	0	0,0	2	0,2
<i>Wildtyp</i>	48	20,8	128	14,8	176	16,1
<i>Keine Angabe</i>	181	78,4	734	85,2	915	83,7

Ein weiteres Problem bei einer retrospektiven Untersuchung ist die Tatsache, dass nicht überprüft werden kann, ob die Patienten die antidiabetische Therapie wie im Arztbrief empfohlen eingenommen haben. Weiterhin ist aus den uns zugänglichen Daten nicht zweifelsfrei zu entnehmen, ob es im Behandlungsverlauf zu Änderungen der antidiabetischen Therapie kam, wie etwa ein Wechsel der oralen antidiabetischen Wirkstoffe oder der Beginn einer Insulin-Therapie. Auch war es aufgrund der fehlenden Daten nicht möglich, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für Metformin zu berechnen, da zu selten die genaue Dosierung des Medikaments angegeben worden war.

Patienten mit Metformintherapie unterschieden sich in einigen Punkten von denjenigen Patienten ohne Metformintherapie. Es gab weniger junge Patienten, mehr mit höherem BMI und mehr Männer. Naturgemäß litten sie auch an der Diagnose Diabetes, die wie oben erwähnt generell die gesamte und die tumorspezifische Sterblichkeit erhöht. Generell wäre es wünschenswert, wenn sich die Vergleichsgruppen in all diesen Variablen nicht signifikant unterscheiden würden. Da dies in einem retrospektiven Setting kaum beeinflusst werden kann, musste dafür in der statistischen Analyse adjustiert werden.

Im Datensatz gab es einige Patienten, die zwar antidiabetische Medikamente einnahmen, für die jedoch nicht explizit die Diagnose „Diabetes mellitus“ zu eruieren war. Eine genaue Aufschlüsselung findet sich in Tabelle 21. Von besonderem Interesse sind hier die 55 Patienten mit Metformintherapie, wovon nur bei 51 eindeutig



eine Diabeteserkrankung dokumentiert war. Es ist wohl anzunehmen, dass Patienten, die mit antidiabetischen Wirkstoffen behandelt wurden, auch an Diabetes mellitus erkrankt waren und diese Diagnose nur nicht in den jeweiligen Arztbriefen vermerkt war. Allerdings blieben auch ohne jene vier Patienten die Ergebnisse der Überlebenszeitberechnung in einer separaten Analyse vergleichbar mit der Hauptanalyse.

*Tabelle 21 Vorhandensein der Diagnose Diabetes bei Einnahme verschiedener Antidiabetika*

<i>Medikament</i>	<i>Diabetes als dokumentierte Diagnose</i>		<i>Gesamt</i>
	<i>Ja</i>	<i>Nein/kA</i>	
<i>Metformin</i>	51	4	55
<i>Sulfonylharnstoffe</i>	33	1	34
<i>Insulin</i>	54	1	55
<i>Glitazone</i>	7	19	26
<i>Glinide</i>	6	1	7
<i>DDP4-Inhibitoren</i>	5	0	5
<i>Inkretinanaloga</i>	2	1	3
<i>Alpha-Glukosidase-Hemmer</i>	2	0	2
<i>Gesamt</i>	160	27	187

Ein weiterer Punkt, den man anmerken sollte, betrifft die histologische Klassifikation. Da unser Datensatz Patienten umfasst, bei denen zwischen 1998 und 2013 die Diagnose eines hochgradigen Glioms gestellt wurde, waren insgesamt 47 Patienten mit einem Oligoastrozytom vertreten. Diese Diagnose war bereits in der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems von 2007 umstritten, da es einen hohen Grad an Interobserver-Variabilität gab (35). In der aktuellen Version von 2021 entfällt diese Diagnose, da mittlerweile mithilfe von genetischen Untersuchungen mit einem hohen Grad an diagnostischer Sicherheit zwischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen unterschieden werden kann (33). Nach heutigen Maßstäben

würde man diese 47 Oligoastrozytome also durch genetische Untersuchungen entweder als Astrozytome oder Oligodendrogliome definieren.

Man kann außerdem spekulieren, dass der positive Effekt von Metformin auf das Überleben im Rahmen einer retrospektiven Studie überschätzt wird. Die vorhandenen Daten lassen keine Rückschlüsse auf die Hintergründe der genau gewählten antidiabetischen Medikation zu. So könnte es sein, dass nur diejenigen Diabetiker eine Monotherapie mit Metformin erhielten, die insgesamt in einem guten Gesundheitszustand waren und wenige Diabetes-bedingte Komplikationen hatten – bei denen folglich das Mortalitätsrisiko insgesamt geringer war. Im Gegensatz dazu könnten Patienten mit schwerem Diabetes und daher auch höherem Komplikations- und Sterberisiko tendenziell eher eine Kombinationstherapie oder eine Therapie mit Insulin erhalten haben.

## 5 Zusammenfassung

Hochgradige Gliome sind die häufigsten malignen Neoplasien des zentralen Nervensystems. Sie umfassen verschiedene histologische Entitäten, von denen der Hauptanteil auf Astrozytome und Glioblastome entfällt. Diese Tumore können in die WHO-Grade III und IV eingeteilt werden. Die Therapie wird je nach Einzelfall gewählt, meist werden Kombinationen aus chirurgischer Resektion, Chemo- und Radiotherapie angewendet. Trotzdem ist die Überlebenszeit nach der Diagnosestellung kurz und konnte in den letzten Jahrzehnten durch neuere Therapieansätze nur geringfügig verlängert werden.

Das orale Antidiabetikum Metformin wird schon seit Jahrzehnten zur Therapie des Diabetes mellitus Typ II eingesetzt. Zusätzlich zur blutzuckersenkenden Wirkung konnten zahlreiche Studien eine Assoziation zwischen einer Metformin-Therapie und der Inzidenz bzw. der Mortalität bei verschiedenen Tumorerkrankungen nachweisen. Auch für Gliome wurde ein positiver Einfluss auf das Überleben festgestellt.

Die vorliegende Studie wertete retrospektiv Daten von Patienten mit hochgradigen Gliomen mit Hinblick auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben aus. Dabei zeigte sich erstmals ein positiver Einfluss einer Metformin-Therapie allein bei Gliomen vom WHO-Grad III, nicht jedoch beim WHO-Grad IV. Prinzipiell kann man sich diese Ergebnisse mit bereits veröffentlichten Erkenntnissen zum Mutationsstatus (z.B. des Enzyms Isocitrat-Dehydrogenase) erklären, da sich Gliome der WHO-Grade III und IV in verschiedenen molekularen Markern unterscheiden. Denkbar wäre daher eine Therapie von Patienten mit WHO-Grad III-Gliomen – dafür müssen die Ergebnisse jedoch noch in anderen Studien repliziert werden.

## 6 Anhang

### 6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Kurzbeschreibung der Gliazellen.....	12
Tabelle 2	Ausgewählte Eigenschaften der Gliome aufgeteilt nach WHO-Grad...	17
Tabelle 3	Institution, in der erstmalig die Diagnose eines hochgradigen Glioms gestellt wurde .....	35
Tabelle 4	Anzahl der archivierten Arztbriefe aufgeteilt nach Diagnosezeitraum..	37
Tabelle 5	Verteilung der Gliomdiagnosen auf vierjährige Intervalle von 1998 bis 2013.....	43
Tabelle 6	Gesamtzahl der Patienten und zensierte Fälle getrennt nach Altersgruppen .....	44
Tabelle 7	Genau histologische Diagnose der Studienpatienten .....	45
Tabelle 8	Molekulare Marker aufgeteilt nach WHO-Grad.....	46
Tabelle 9	Häufigkeit der verschiedenen Karnofsky-Indizes.....	47
Tabelle 10	Medianer BMI, getrennt dargestellt nach Geschlecht, WHO-Grad, Diabetes und Metformin .....	50
Tabelle 11	Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Diagnosejahr .....	56
Tabelle 12	Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Diagnosealter .....	57
Tabelle 13	Gesamtüberleben nach Alter getrennt nach WHO-Grad .....	59
Tabelle 14	Progressionsfreies Überleben nach Alter getrennt nach WHO-Grad...	59
Tabelle 15	Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben aufgeteilt nach Karnofsky-Index.....	65
Tabelle 16	Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach Behandlungsschema .....	66
Tabelle 17	Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben getrennt nach BMI .....	68
Tabelle 18	Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben nach Diabetes und WHO-Grad.....	70
Tabelle 19	Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben nach Metformin und WHO-Grad.....	71
Tabelle 20	IDH-Status aufgeteilt nach WHO-Grad.....	88
Tabelle 21	Vorhandensein der Diagnose Diabetes bei Einnahme verschiedener Antidiabetika .....	89

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Flussdiagramm zum Ausschlussverfahren der Studienpatienten .....	35
Abbildung 2	Flussdiagramm zu Versendung und Rücklauf der Fragebögen .....	39
Abbildung 3	Primärtherapie im Anschluss an die Gliomdiagnose .....	49
Abbildung 4	Verteilung der Diabetiker und Nicht-Diabetiker auf die verschiedenen Altersgruppen bei Gliomerstdiagnose.....	52
Abbildung 5	Verteilung der Patienten mit und ohne Metformin auf die verschiedenen Altersgruppen bei Gliom-Erstdiagnose.....	54
Abbildung 6	Gesamtüberleben nach 1, 2 und 5 Jahren in Prozent aufgeteilt nach WHO-Grad .....	55
Abbildung 7	Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Altersgruppen.....	57
Abbildung 8	Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens nach Altersgruppen .....	58
Abbildung 9	Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach histologischer Diagnose .....	60
Abbildung 10	Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens nach histologischer Diagnose .....	61
Abbildung 11	Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach IDH1-Status .....	62
Abbildung 12	Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens nach IDH1-Status.....	62
Abbildung 13	Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach KPS.....	64
Abbildung 14	Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens nach KPS .	65
Abbildung 15	Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens Diabetes ja vs. nein ....	68
Abbildung 16	Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens Diabetes ja vs. nein .....	69
Abbildung 17	Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens getrennt nach Metformintherapie bei WHO-Grad III .....	72
Abbildung 18	Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Metformintherapie bei WHO-Grad IV.....	72
Abbildung 19	Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens nach Metformintherapie bei WHO-Grad III .....	73
Abbildung 20	Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens nach Metformintherapie bei WHO-Grad IV.....	73
Abbildung 21	Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberleben bei Metformintherapie in der Subgruppe der Diabetiker .....	74
Abbildung 22	Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens bei Metformintherapie in der Subgruppe der Diabetiker .....	75

6.3 Tabelle zur Übersicht und genaueren Beschreibung des Karnofsky-Index  
(modifiziert nach David A. Karnofsky)

Karnofsky-Index	Beschreibung
100%	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90%	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80%	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome
70%	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60%	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50%	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40%	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt
30%	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich
20%	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10%	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0%	Tod

## 6.4 Fragebogen

### Kardiovaskuläre Erkrankungen, Medikamente und Überleben von Patienten mit hochgradigen Gliomen

Patientenname: \_\_\_\_\_  
(Name, Vorname)

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_  
(TT.MM.YYYY)

Erstdiagnose Gliom: \_\_\_\_\_ Histologie des Glioms: \_\_\_\_\_  
(TT.MM.YYYY)

Körpergröße bei Erstdiagnose Gliom in cm: \_\_\_\_\_ Gewicht: \_\_\_\_\_

Datum des letzten Patientenbesuchs: \_\_\_\_\_  
(TT.MM.YYYY)

Behandelnder Arzt: \_\_\_\_\_  
Praxisstempel

#### Begleiterkrankungen:

Diabetes mellitus	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	nicht bekannt <input type="checkbox"/>
Wenn ja, dann bitte weiter mit Punkt 1 auf Seite 2			
Arterielle Hypertonie	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	nicht bekannt <input type="checkbox"/>
Wenn ja, dann bitte weiter mit Punkt 2 auf Seite 2			
Hypercholesterinämie	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	nicht bekannt <input type="checkbox"/>
Wenn ja, dann bitte weiter mit Punkt 3 auf Seite 2			
Herzinsuffizienz	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	nicht bekannt <input type="checkbox"/>
Wenn ja, dann bitte weiter mit Punkt 4 auf Seite 2			
Schlaganfall	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	nicht bekannt <input type="checkbox"/>
Herzinfarkt	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	nicht bekannt <input type="checkbox"/>
Wenn ja, dann bitte weiter mit Punkt B auf Seite 4			
Niereninsuffizienz	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	nicht bekannt <input type="checkbox"/>
Regelmäßige Analgetikaeinnahme:	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	nicht bekannt <input type="checkbox"/>
Wenn ja dann bitte weiter mit Punkt D auf Seite 6			
Andere Komorbiditäten : _____			

#### Karnofsky Index bei Erstdiagnose Gliom:

100 %	ECOG = 0	<input type="checkbox"/>	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90 %	ECOG = 0	<input type="checkbox"/>	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
80 %	ECOG = 1	<input type="checkbox"/>	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70 %	ECOG = 1	<input type="checkbox"/>	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60 %	ECOG = 2	<input type="checkbox"/>	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
50 %	ECOG = 2	<input type="checkbox"/>	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40 %	ECOG = 3	<input type="checkbox"/>	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30 %	ECOG = 3	<input type="checkbox"/>	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20 %	ECOG = 4	<input type="checkbox"/>	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10 %	ECOG = 4	<input type="checkbox"/>	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0 %	ECOG = 5	<input type="checkbox"/>	Tod.

nicht bekannt

Diabetes:

Datum der Diagnosestellung:

\_\_\_\_\_  
(TT.MM.YYYY)

Steroid-Einnahme zum Zeitpunkt der Diagnosestellung:

ja:  nein:  nicht bekannt

Nüchternblutzuckerwert bei Diabetes-Diagnose:

\_\_\_ mg/dl nicht bekannt

Nüchternblutzuckerwert bei Gliom-Diagnose:

\_\_\_ mg/dl nicht bekannt

Letzter Nüchternblutzuckerwert:

\_\_\_ mg/dl nicht bekannt

HbA1c-Wert bei Diabetes-Diagnose:

\_\_\_,\_\_\_ % nicht bekannt

HbA1c-Wert bei Gliom-Diagnose: :

\_\_\_,\_\_\_ % nicht bekannt

Letzter HbA1c-Wert:

\_\_\_,\_\_\_ % nicht bekannt

Wurden Antidiabetika verabreicht:

ja  nein  nicht bekannt

Wenn ja, dann bitte **Punkt A** ab Seite 3 ausfüllen

**Arterielle Hypertonie**

Datum der Diagnosestellung:

\_\_\_\_\_  
(TT.MM.YYYY)

Blutdruckwerte bei Hypertonie-Diagnose:

\_\_\_/\_\_\_ mm Hg n. bekannt

Blutdruckwerte bei Gliom-Diagnose:

\_\_\_/\_\_\_ mm Hg n. bekannt

Letzter Blutdruckwert:

\_\_\_/\_\_\_ mm Hg n. bekannt

Wurden Antihypertensiva verabreicht:

ja  nein  nicht bekannt

Wenn ja, dann bitte **Punkt B** ab Seite 4 ausfüllen

**Hypercholesterinämie**

Datum der Diagnosestellung:

\_\_\_\_\_  
(TT.MM.YYYY)

Gesamtcholesterinwerte bei Hypercholesterinämie-Diagnose:

\_\_\_ mg/dl nicht bekannt

Gesamtcholesterinwerte bei Gliom-Diagnose:

\_\_\_ mg/dl nicht bekannt

Letzte Gesamtcholesterinwerte:

\_\_\_ mg/dl nicht bekannt

HDL- Werte bei Hypercholesterinämie-Diagnose:

\_\_\_ mg/dl nicht bekannt

HDL- Werte bei Gliom-Diagnose:

\_\_\_ mg/dl nicht bekannt

Letzte HDL- Werte:

\_\_\_ mg/dl nicht bekannt

Triglycerid - Werte bei Hypercholesterinämie-Diagnose:

\_\_\_ mg/dl nicht bekannt

Triglycerid - Werte bei Gliom-Diagnose:

\_\_\_ mg/dl nicht bekannt

Letzte Triglycerid - Werte:

\_\_\_ mg/dl nicht bekannt

Wurden Lipidsenker verabreicht:

ja  nein  nicht bekannt

Wenn ja, dann **bitte Punkt C** ab Seite 6 ausfüllen

**Herzinsuffizienz**

Datum der Diagnosestellung:

\_\_\_\_\_  
(TT.MM.YYYY)

BNP - Werte bei Herzinsuffizienz-Diagnose:

\_\_\_ pg/ml nicht bekannt

BNP - Werte bei Gliom-Diagnose:

\_\_\_ pg/ml nicht bekannt

Letzte BNP - Werte:

\_\_\_ pg/ml nicht bekannt

Ejektionsfraktion bei Herzinsuffizienz-Diagnose:

\_\_\_% nicht bekannt

Ejektionsfraktion bei Gliom-Diagnose:

\_\_\_% nicht bekannt

Letzte Ejektionsfraktion:

\_\_\_% nicht bekannt

Wurde Medikation verabreicht:

ja  nein  nicht bekannt



Wenn ja, dann **bitte Punkt B** ab Seite 4 ausfüllen

## Begleitmedikation

### Diabetes mellitus

**Biguanide (z.B. Metformin)** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Sulfonylharnstoffe** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Insulin** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ IE/d nicht bekannt

**Glitazone** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Glinide** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Alpha-Glukosidase-Hemmer** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**DPP-4-Inhibitoren** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Inkretinmimetika** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

### Hypertonie, Herzinsuffizienz und Herzinfarkt

**Statine** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**ACE-Hemmer** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**ATII Inhibitoren** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**β-Blocker** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Diuretika** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Digitalisglykoside** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**4-Hydroxycumarine** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Acetylsalicylsäure** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)  
 Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

### **Hypercholesterinämie**

**Statine** ja  nein  nicht bekannt   
 Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)  
 Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)  
 Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

### **Analgetika**

**Diclofenac** ja  nein  nicht bekannt   
 Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)  
 Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)  
 Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Ibuprofen** ja  nein  nicht bekannt   
 Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)  
 Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)  
 Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**COX-2 Hemmer** ja  nein  nicht bekannt   
 Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)  
 Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)  
 Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Metamizol** ja  nein  nicht bekannt   
 Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
 Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)  
 Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt   
 Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt   
(TT.MM.YYYY)  
 Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Paracetamol** ja  nein  nicht bekannt

Handelsname: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Wurden noch andere Medikamente eingenommen?**

ja  nein  nicht bekannt

wenn ja, dann bitte weiter mit Punkt 22.

**Zusätzliche Medikation**

**Handelsname:** \_\_\_\_\_

Indikation: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Handelsname:** \_\_\_\_\_

Indikation: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Handelsname:** \_\_\_\_\_

Indikation: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Handelsname:** \_\_\_\_\_

Indikation: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Handelsname:** \_\_\_\_\_

Indikation: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Handelsname:** \_\_\_\_\_

Indikation: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Handelsname:** \_\_\_\_\_

Indikation: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Handelsname:** \_\_\_\_\_

Indikation: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Handelsname:** \_\_\_\_\_

Indikation: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

**Handelsname:** \_\_\_\_\_

Indikation: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

Datum der ersten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Dauereinnahme: ja  nein  nicht bekannt

Datum der letzten Verschreibung: \_\_\_\_\_ nicht bekannt

(TT.MM.YYYY)

Tagesdosis: \_\_\_\_\_ mg/d nicht bekannt

## 7 Literaturverzeichnis

1. Mehta M, Vogelbaum MA, Chang S, Patel N. Neoplasms of the Central Nervous System. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology. 9. ed. Philadelphia, PA, London: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
2. Dehdashti AR, Croul S, Guha A. Neuro-Oncology: Primary CNS Tumors. In: Schwab M, editor. Encyclopedia of cancer. 2nd ed. New York: Springer; 2009.
3. Hacke W, editor. Neurologie. 14., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
4. Herculano-Houzel S. The glia/neuron ratio: how it varies uniformly across brain structures and species and what that means for brain physiology and evolution. *Glia* 2014; 62(9):1377–91.
5. Perea G, Sur M, Araque A. Neuron-glia networks: Integral gear of brain function. *Front Cell Neurosci* 2014; 8:378.
6. Coulter DA, Eid T. Astrocytic regulation of glutamate homeostasis in epilepsy. *Glia* 2012; 60(8):1215–26.
7. Bradl M, Lassmann H. Oligodendrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathol* 2010; 119(1):37–53.
8. Bruni JE. Ependymal development, proliferation, and functions: A review. *Microsc. Res. Tech.* 1998; 41(1):2–13.
9. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2011; 128(6):309–16.
10. Kreutzberg GW. Microglia, the first line of defence in brain pathologies. *Arzneimittelforschung* 1995; 45(3A):357–60.
11. Virchow R. Die krankhaften Geschwülste: 30 Vorlesungen, gehalten während des Wintersemesters 1862-1863 an der Universität zu Berlin. Band 2. Berlin: Hirschwald; 1864/1865.
12. Sell S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 51(1):1–28.
13. Cohnheim J. Vorlesungen über allgemeine Pathologie: Ein Handbuch für Aerzte und Studierende. Erster Band. Berlin: Verlag von August Hirschwald; 1877.
14. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; 3(7):730–7.
15. Galli R, Binda E, Orfanelli U, Cipelletti B, Gritti A, Vitis S de et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Res* 2004; 64(19):7011–21.
16. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004; 432(7015):396–401.
17. Auffinger B, Spencer D, Pytel P, Ahmed AU, Lesniak MS. The role of glioma stem cells in chemotherapy resistance and glioblastoma multiforme recurrence. *Expert Rev Neurother* 2015; 15(7):741–52.

18. Liu G, Yuan X, Zeng Z, Tunici P, Ng H, Abdulkadir IR et al. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in glioblastoma. *Mol Cancer* 2006; 5:67.
19. Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 2006; 444(7120):756–60.
20. Tang X, Zuo C, Fang P, Liu G, Qiu Y, Huang Y et al. Targeting Glioblastoma Stem Cells: A Review on Biomarkers, Signal Pathways and Targeted Therapy. *Front Oncol* 2021; 11:701291.
21. Ludwig K, Kornblum HI. Molecular markers in glioma. *J Neurooncol* 2017; 134(3):505–12.
22. Louis DN. Molecular pathology of malignant gliomas. *Annu Rev Pathol* 2006; 1:97–117.
23. Dunn GP, Rinne ML, Wykosky J, Genovese G, Quayle SN, Dunn IF et al. Emerging insights into the molecular and cellular basis of glioblastoma. *Genes Dev* 2012; 26(8):756–84.
24. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008; 321(5897):1807–12.
25. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19(4):764–72.
26. Kleihues P, Soylemezoglu F, Schauble B, Scheithauer BW, Burger PC. Histopathology, classification, and grading of gliomas. *Glia* 1995; 15(3):211–21.
27. Niewald M, Berdel C, Fleckenstein J, Licht N, Ketter R, Rube C. Toxicity after radiochemotherapy for glioblastoma using temozolomide--a retrospective evaluation. *Radiat Oncol* 2011; 6:141.
28. Aldape K, Zadeh G, Mansouri S, Reifenberger G, Deimling A von. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015; 129(6):829–48.
29. Bailey P, Cushing H, editors. A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Philadelphia: Lippincott; 1926.
30. Zülch KJ. Histological typing of tumours of the central nervous system. Geneva: World Health Organization; 1979.
31. van den Bent MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: A clinician's perspective. *Acta Neuropathol* 2010; 120(3):297–304.
32. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A von, Figarella-Branger D, Cavenee WK et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6):803–20.
33. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro-oncology* 2021; 23(8):1231–51.



34. Weller M, Knobbe-Thomsen CB, Le Rhun E, Reifenberger G. Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems 2021. *Onkologie* 2022; 28(2):155–63.
35. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114(2):97–109.
36. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffiatti R, Jaal J et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48(10):1532–42.
37. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro-oncology* 2014; 16(7):896–913.
38. Dubrow R, Darefsky AS. Demographic variation in incidence of adult glioma by subtype, United States, 1992-2007. *BMC Cancer* 2011; 11:325.
39. Maile EJ, Barnes I, Finlayson AE, Sayeed S, Ali R. Nervous System and Intracranial Tumour Incidence by Ethnicity in England, 2001-2007: A Descriptive Epidemiological Study. *PLOS one* 2016; 11(5):e0154347.
40. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-oncology* 2015; 17 Suppl 4:iv1-iv62.
41. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre J-Y. Primary brain tumours in adults. *The Lancet* 2003; 361(9354):323–31.
42. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(9):494.
43. Cahoon EK, Inskip PD, Gridley G, Brenner AV. Immune-related conditions and subsequent risk of brain cancer in a cohort of 4.5 million male US veterans. *Br J Cancer* 2014; 110(7):1825–33.
44. McCarthy BJ, Rankin K, Il'yasova D, Erdal S, Vick N, Ali-Osman F et al. Assessment of type of allergy and antihistamine use in the development of glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(2):370–8.
45. Wiemels JL, Wiencke JK, Sison JD, Miike R, McMillan A, Wrensch M. History of allergies among adults with glioma and controls. *Int J Cancer* 2002; 98(4):609–15.
46. Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(20):1544–50.
47. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer* 2008; 99(1):185–90.
48. Moore SC, Rajaraman P, Dubrow R, Darefsky AS, Koebnick C, Hollenbeck A et al. Height, body mass index, and physical activity in relation to glioma risk. *Cancer Res* 2009; 69(21):8349–55.
49. Seliger C, Meier CR, Jick SS, Uhl M, Bogdahn U, Hau P et al. Use of cardiac glycosides and risk of glioma. *J Neurooncol* 2016; 127(2):321–8.
50. Schlehofer B, Blettner M, Becker N, Martinsohn C, Wahrendorf J. Medical risk factors and the development of brain tumors. *Cancer* 1992; 69(10):2541–7.

51. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: A systematic review. *Neuro-oncology* 2012; 14(11):1316–24.
52. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54(10):1886–93.
53. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: A study of 111 patients. *Neurology* 1993; 43(9):1678–83.
54. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review. *JAMA* 2013; 310(17):1842–50.
55. Schneider T, Mawrin C, Scherlach C, Skalej M, Firsching R. Die Gliome des Erwachsenen. *Deutsches Ärzteblatt* 2010; 107(45):799-807.
56. Anzil AP. Glioblastoma multiforme with extracranial metastases in the absence of previous craniotomy. Case report. *J Neurosurg* 1970; 33(1):88–94.
57. Weller M, Deimling A von, Grosu A, Hattingen E, Hau P, Hense J et al. S2k-Leitlinie 030/099: Gliome. Stand 01.03.2014 2014.
58. Dandy WE. Removal of right cerebral hemisphere for certain tumors with hemiplegia. *JAMA* 1928; 90(11):823.
59. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *NEJM* 1980; 303(23):1323–9.
60. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: A Medical Research Council trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(2):509–18.
61. Tait MJ, Petrik V, Loosemore A, Bell BA, Papadopoulos MC. Survival of patients with glioblastoma multiforme has not improved between 1993 and 2004: analysis of 625 cases. *Br J Neurosurg* 2007; 21(5):496–500.
62. Stupp R, Mason WP, van den Bent, Martin J, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *NEJM* 2005; 352(10):987–96.
63. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA–09): A randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2019; 393(10172):678–88.
64. van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, Sanson M, Brandes AA, Clement PM et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): Second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(6):813–23.
65. Speirs CK, Simpson JR, Robinson CG, DeWees TA, Tran DD, Linette G et al. Impact of 1p/19q codeletion and histology on outcomes of anaplastic gliomas treated with radiation therapy and temozolomide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(2):268–76.

66. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; 31(3):337–43.
67. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 2010; 120(6):707–18.
68. Smoll NR, Hamilton B. Incidence and relative survival of anaplastic astrocytomas. *Neuro-oncology* 2014; 16(10):1400–7.
69. Ohgaki H, Kleihues P. Population-Based Studies on Incidence, Survival Rates, and Genetic Alterations in Astrocytic and Oligodendroglial Gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(6):479–89.
70. Kesari S, Ram Z. Tumor-treating fields plus chemotherapy versus chemotherapy alone for glioblastoma at first recurrence: A post hoc analysis of the EF-14 trial. *CNS Oncol* 2017; 6(3):185–93.
71. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge SC, Perry J, Hong Y-K et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(10):1100–8.
72. Chambless LB, Parker SL, Hassam-Malani L, McGirt MJ, Thompson RC. Type 2 diabetes mellitus and obesity are independent risk factors for poor outcome in patients with high-grade glioma. *J Neurooncol* 2012; 106(2):383–9.
73. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg* 2016; 124(4):977–88.
74. Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(7):1082–6.
75. Adeberg S, Bernhardt D, Harrabi SB, Bostel T, Mohr A, Koelsche C et al. Metformin beeinflusst die Progression bei diabetischen Glioblastompatienten. *Strahlenther Onkol* 2015.
76. Krex D, Klink B, Hartmann C, Deimling A von, Pietsch T, Simon M et al. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain* 2007; 130(Pt 10):2596–606.
77. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J et al. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol* 2009; 27(34):5743–50.
78. Mayer A, Vaupel P, Struss H-G, Giese A, Stockinger M, Schmidberger H. Strong adverse prognostic impact of hyperglycemic episodes during adjuvant chemoradiotherapy of glioblastoma multiforme. *Strahlenther Onkol* 2014; 190(10):933–8.
79. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello F, Than K, Ruiz AJ et al. Persistent outpatient hyperglycemia is independently associated with decreased

- survival after primary resection of malignant brain astrocytomas. *Neurosurgery* 2008; 63(2):286-91.
80. Raimundo N, Baysal BE, Shadel GS. Revisiting the TCA cycle: Signaling to tumor formation. *Trends Mol Med* 2011; 17(11):641–9.
81. Dang L, Su S-SM. Isocitrate Dehydrogenase Mutation and (R)-2-Hydroxyglutarate: From Basic Discovery to Therapeutics Development. *Annu Rev Biochem* 2017; 86:305–31.
82. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *NEJM* 2009; 360(8):765–73.
83. Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C, Deimling A von. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol* 2008; 116(6):597–602.
84. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 2009; 27(25):4150–4.
85. Xia L, Wu B, Fu Z, Feng F, Qiao E, Li Q et al. Prognostic role of IDH mutations in gliomas: A meta-analysis of 55 observational studies. *Oncotarget* 2015; 6(19):17354–65.
86. Qian XC, Brent TP. Methylation hot spots in the 5' flanking region denote silencing of the O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene. *Cancer Res* 1997; 57(17):3672–7.
87. Yang P, Zhang W, Wang Y, Peng X, Chen B, Qiu X et al. IDH mutation and MGMT promoter methylation in glioblastoma: results of a prospective registry. *Oncotarget* 2015; 6(38):40896–906.
88. Esteller Manel, Garcia-Foncillas Jesus, Andion Esther, Goodman Steven N., Hidalgo Oscar F., Vanaclocha Vicente et al. Inactivation of the DNA-Repair Gene MGMT and the Clinical Response of Gliomas to Alkylating Agents. *NEJM* 2000.
89. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, Tribolet N de, Weller M et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *NEJM* 2005; 352(10):997–1003.
90. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *NEJM* 2014; 370(8):699–708.
91. Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, James CD, Wechsler W, Collins VP. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol* 1994; 145(5):1175–90.
92. Capper D, Reifenberger G. Klassifikation von Gliomen. Aktuelle Fortschritte und Perspektiven. *Nervenarzt* 2015; 86(6):672.
93. Lassman AB, Iwamoto FM, Cloughesy TF, Aldape KD, Rivera AL, Eichler AF et al. International retrospective study of over 1000 adults with anaplastic oligodendroglial tumors. *Neuro-oncology* 2011; 13(6):649–59.
94. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18(3):170–86.

95. Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 2000; 18(3):636–45.
96. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1:S62-9.
97. Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *NEJM* 1990; 322(4):223–8.
98. Consoli A, Nurjhan N, Capani F, Gerich J. Predominant Role of Gluconeogenesis in Increased Hepatic Glucose Production in NIDDM. *Diabetes* 1989; 38(5):550–7.
99. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe, editor. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2017: Die Bestandsaufnahme*. Mainz: Kirchheim + Co GmbH; 2017.
100. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß OS, Rathmann W. Prävalenz und Inzidenz von Diabetes mellitus in Deutschland: Auswertung von 65 Millionen Versichertendaten der gesetzlichen Krankenkassen aus den Jahren 2009 und 2010. *Deutsches Ärzteblatt* 2016; 113(11):177–82.
101. Köster I, Schubert I, Huppertz E. Fortschreibung der KoDiM-Studie: Kosten des Diabetes mellitus 2000-2009. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2012; 137(19):1013–6.
102. International Diabetes Federation, editor. *IDF Diabetes Atlas, 7th edn*. Brüssel, Belgien: International Diabetes Federation; 2015.
103. Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege. *Bayerischer Diabetesbericht 2014*.
104. Willert T, Walker J, Schramm W. Regionale Analyse der medikamentösen Behandlungsprävalenz und Arzneimitteltherapie von Diabetes mellitus in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137(46):2363–8.
105. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T, Thompson T, Carnaghi M, Bertoldo A et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: A systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med* 2017; 34(9):1185–92.
106. Giani G JHU, Hauner H., Standl E., Schiel R., Neu A., Rathmann W. et al. *Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland*; 2004.
107. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes*. Langfassung. 1. Auflage, Version 4.
108. Röckl S, Brinks R, Baumert J, Paprott R, Du Y, Heidemann C et al. All-cause mortality in adults with and without type 2 diabetes: Findings from the national health monitoring in Germany. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5(1):e000451.
109. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *NEJM* 2015; 373(18):1720–32.

110. Jacobs E, Hoyer A, Brinks R, Kuss O, Rathmann W. Burden of Mortality Attributable to Diagnosed Diabetes: A Nationwide Analysis Based on Claims Data From 65 Million People in Germany. *Diabetes Care* 2017; 40(12):1703–9.
111. Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, Leitzmann MF, McGlynn KA. Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes. *Int J Cancer* 2011; 128(3):635–43.
112. Yeh H-C, Platz EA, Wang N-Y, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Brancati FL. A prospective study of the associations between treated diabetes and cancer outcomes. *Diabetes Care* 2012; 35(1):113–8.
113. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(3):369–80.
114. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: A meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92(11):2076–83.
115. Hjalgrim H, Frisch M, Ekbom A, Kyvik KO, Melbye M, Green A. Cancer and diabetes - a follow-up study of two populationbased cohorts of diabetic patients. *Journal of Internal Medicine* 1997; 241(6):471–5.
116. Qi L, Qi X, Xiong H, Liu Q, Li J, Zhang Y et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of malignant melanoma: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Iran J Public Health* 2014; 43(7):857–66.
117. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 121(4):856–62.
118. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: A meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50(7):1365–74.
119. Weiderpass E, Gridley G, Persson I, Nyrén O, Ekbom A, Adami H-O. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. *Int. J. Cancer* 1997; 71(3):360–3.
120. Mitri J, Castillo J, Pittas AG. Diabetes and risk of Non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31(12):2391–7.
121. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *NEJM* 2011; 364(9):829–41.
122. Barone BB, Yeh H-C, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(23):2754–64.
123. Aronson S. M., Aronson B. E. Central nervous system in Diabetes mellitus : Lowered frequency of certain intracranial neoplasms. *Arch Neurol* 1965; 12:390–8.
124. Swerdlow AJ, Laing SP, Qiao Z, Slater SD, Burden AC, Botha JL et al. Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: A UK cohort study. *Br J Cancer* 2005; 92(11):2070–5.
125. Brenner AV, Linet MS, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, Black PM et al. History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults. *Int J Cancer* 2002; 99(2):252–9.

126. Schwartzbaum J, Jonsson F, Ahlbom A, Preston-Martin S, Malmer B, Lönn S et al. Prior hospitalization for epilepsy, diabetes, and stroke and subsequent glioma and meningioma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(3):643–50.
127. Kitahara CM, Linet MS, Brenner AV, Wang SS, Melin BS, Wang Z et al. Personal history of diabetes, genetic susceptibility to diabetes, and risk of brain glioma: a pooled analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(1):47–54.
128. Seliger C, Ricci C, Meier CR, Bodmer M, Jick SS, Bogdahn U et al. Diabetes, use of antidiabetic drugs, and the risk of glioma. *Neuro-oncology* 2015.
129. Bailey CJ. Metformin: Historical overview. *Diabetologia* 2017.
130. Martín Muñoz MC, Díaz JM, Muros Bayo JM, González Álvaro A, Costa Zamora P. Metformina en el tratamiento de la diabetes tipo 2 con sobrepeso u obesidad. *An. Med. Interna (Madrid)* 2005; 22(12).
131. Soric MM, Moorman JM, Boyle JA, Dengler-Crish CM. Prevalence and Predictors of Metformin Prescribing in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A National Cross-Sectional Study. *Pharmacotherapy* 2016; 36(7):715–22.
132. Tsilidis KK, Capothanassi D, Allen NE, Rizos EC, Lopez DS, van Veldhoven K et al. Metformin does not affect cancer risk: A cohort study in the U.K. *Clinical Practice Research Datalink analyzed like an intention-to-treat trial. Diabetes Care* 2014; 37(9):2522–32.
133. Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract Diab Int* 2004; 21(3):115–7.
134. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *NEJM* 1996; 334(9):574–9.
135. Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S, Oliveras-Ferraros C, Bosch-Barrera J, Joven J et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget* 2011; 2(12):896–917.
136. Li X, Zhang N, Li Y, Shi Y, Li D, Xie Y et al. Effects of metformin and rosiglitazone on peripheral insulin resistance and  $\beta$ -cell function in obesity: A double-blind, randomized, controlled study. *J Int Med Res* 2011; 39(2):358–65.
137. Schöfl C, Schill T, Geisthövel F, Brabant Georg. Polyzystisches Ovarialsyndrom und Insulinresistenz. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101(6):346–51.
138. Wang W, Guan K-L. AMP-activated protein kinase and cancer. *Acta Physiol (Oxf)* 2009; 196(1):55–63.
139. Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004; 18(16):1926–45.
140. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci* 2012; 122(6):253–70.
141. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* 2000; 348 Pt 3:607–14.
142. Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, Sonenberg N, Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66(21):10269–73.

143. Woodard J, Joshi S, Viollet B, Hay N, Plataniias LC. AMPK as a therapeutic target in renal cell carcinoma. *Cancer Biology & Therapy* 2014; 10(11):1168–77.
144. Seliger C, Meyer A-L, Renner K, Leidgens V, Moeckel S, Jachnik B et al. Metformin inhibits proliferation and migration of glioblastoma cells independently of TGF-beta2. *Cell Cycle* 2016; 15(13):1755–66.
145. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330(7503):1304–5.
146. Dilman VM. Age-associated elevation of hypothalamic, threshold to feedback control, and its role in development, ageing, and disease. *The Lancet* 1971; 297(7711):1211–9.
147. Dilman VM, Anisimov VN. Effect of treatment with phenformin, diphenylhydantoin or L-dopa on life span and tumour incidence in C3H/Sn mice. *Gerontology* 1980; 26(5):241–6.
148. Zhang Z-J, Zheng Z-J, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34(10):2323–8.
149. Du L, Wang M, Kang Y, Li B, Guo M, Cheng Z et al. Prognostic role of metformin intake in diabetic patients with colorectal cancer: An updated qualitative evidence of cohort studies. *Oncotarget* 2017; 8(16):26448–59.
150. Meng F, Song L, Wang W. Metformin Improves Overall Survival of Colorectal Cancer Patients with Diabetes: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2017; 2017:5063239.
151. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, Dunn BK, Ford L, Decensi A et al. Metformin and cancer risk and mortality: A systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7(9):867–85.
152. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3(11):1451–61.
153. Ma S, Zheng Y, Zhou P, Xiao Y, Tan H. Metformin use improves survival of diabetic liver cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(40):66202–11.
154. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: A systematic review and meta-analysis. *PLOS one* 2012; 7(3):e33411.
155. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care* 2010; 33(6):1304–8.
156. Wright JL, Stanford JL. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: Results from a population-based case-control study. *CCC* 2009; 20(9):1617–22.
157. Patel T, Hruby G, Badani K, Abate-Shen C, McKiernan JM. Clinical outcomes after radical prostatectomy in diabetic patients treated with metformin. *Urology* 2010; 76(5):1240–4.



158. Wu L, Zhu J, Prokop LJ, Murad MH. Pharmacologic Therapy of Diabetes and Overall Cancer Risk and Mortality: A Meta-Analysis of 265 Studies. *Sci Rep* 2015; 5:10147.
159. Coyle C, Cafferty FH, Vale C, Langley RE. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016; 27(12):2184–95.
160. Seliger C, Genbrugge E, Gorlia T, Chinot O, Stupp R, Nabors B et al. Use of metformin and outcome of patients with newly diagnosed glioblastoma: Pooled analysis. *Int J Cancer* 2019.
161. Bayerisches Landesamt für Statistik. Regionalisierte Bevölkerungsvorausberechnung für Bayern bis 2035. Demographisches Profil für den Regierungsbezirk Niederbayern. Beiträge zur Statistik Bayerns 2016.
162. Bayerisches Landesamt für Statistik. Regionalisierte Bevölkerungsvorausberechnung für Bayern bis 2035. Demographisches Profil für den Regierungsbezirk Oberpfalz. Beiträge zur Statistik Bayerns 2016.
163. Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege. Krankenhausplan des Freistaats Bayern, Stand: 1. Januar 2016 (41. Fortschreibung).
164. Schurer R. Ambulante ärztliche Versorgung im Regierungsbezirk Oberbayern aus der Sicht einer Krankenkasse. Fürstentfeldbruck; 2013.
165. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6):668–77.
166. Ganau L, Paris M, Ligarotti GK, Ganau M. Management of Gliomas: Overview of the Latest Technological Advancements and Related Behavioral Drawbacks. *Behav Neurol* 2015; 2015:862634.
167. Muller WA. Diabetes mellitus--long time survival. *J Insur Med* 1998; 30(1):17–27.
168. Isakovic A, Harhaji L, Stevanovic D, Markovic Z, Sumarac-Dumanovic M, Starcevic V et al. Dual anti-glioma action of metformin: cell cycle arrest and mitochondria-dependent apoptosis. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64(10):1290–302.
169. Martin-Castillo B, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA. Metformin and cancer: doses, mechanisms and the dandelion and hormetic phenomena. *Cell Cycle* 2010; 9(6):1057–64.
170. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: A study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2009; 118(4):469–74.
171. Bo S, Ciccone G, Rosato R, Villois P, Appendino G, Ghigo E et al. Cancer mortality reduction and metformin: A retrospective cohort study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(1):23–9.
172. Welch MR, Grommes C. Retrospective analysis of the effects of steroid therapy and antidiabetic medication on survival in diabetic glioblastoma patients. *CNS Oncol* 2013; 2(3):237–46.

173. Cuyas E, Fernandez-Arroyo S, Corominas-Faja B, Rodriguez-Gallego E, Bosch-Barrera J, Martin-Castillo B et al. Oncometabolic mutation IDH1 R132H confers a metformin-hypersensitive phenotype. *Oncotarget* 2015; 6(14):12279–96.

## 8 Danksagung

Für meine Eltern – aus tiefstem Herzen danke für all das, was ihr mir ermöglicht habt!

Mein großer Dank gilt zudem Frau PD Dr. Dr. Corinna Seliger-Behme für die lange und unglaublich gute Betreuung meiner Doktorarbeit. Ebenso möchte ich Herrn Dr. Michael Gerken für die statistische Mitbetreuung und stets guten Input danken. Prof. Peter Hau und Prof. Monika Klinkhammer-Schalke danke ich für ihr wissenschaftliches Knowhow und ihr wertvolles Feedback. Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Ko-Doktorandin Julia Schärtl für ihre tatkräftige Unterstützung bedanken.