

Studie: Metformin schützt vor Brustkrebsmetastasen

Referenz El-Haggar SM, El-Shitany NA, Mostafa MF, El-Bassiouny NA. Metformin kann Frauen mit nichtdiabetischem Brustkrebs vor Metastasierung schützen. Clin Exp Metastasierung. 2016;33(4):339-357. Zielsetzung Es sollten die Auswirkungen der Zugabe von Metformin zur adjuvanten Brustkrebstherapie bei Frauen ohne Diabetes untersucht werden Studiendesign und Teilnehmer Zu den Teilnehmern gehörten Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren aus dem Damanhour Oncology Center (Damanhour, Ägypten) mit neu diagnostiziertem Brustkrebs. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien wurden insgesamt 129 nicht-diabetische Frauen in 2 Hauptgruppen randomisiert - eine Kontrollgruppe (n = 61), die nur eine adjuvante Therapie (Chemotherapie-Behandlung) erhielt [CT] und Hormontherapie [HT]) und eine Metformin-Gruppe (n …



Referenz

El-Haggar SM, El-Shitany NA, Mostafa MF, El-Bassiouny NA.

Metformin kann Frauen mit nichtdiabetischem Brustkrebs vor Metastasierung schützen. *Clin Exp Metastasierung*. 2016;33(4):339-357.

Zielsetzung

Es sollten die Auswirkungen der Zugabe von Metformin zur adjuvanten Brustkrebstherapie bei Frauen ohne Diabetes untersucht werden

Studiendesign und Teilnehmer

Zu den Teilnehmern gehörten Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren aus dem Damanhour Oncology Center (Damanhour, Ägypten) mit neu diagnostiziertem Brustkrebs. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien wurden insgesamt 129 nicht-diabetische Frauen in 2 Hauptgruppen randomisiert - eine Kontrollgruppe (n = 61), die nur eine adjuvante Therapie (Chemotherapie-Behandlung) erhielt [CT] und Hormontherapie [HT]) und eine Metformin-Gruppe (n = 68), die eine adjuvante Therapie plus Metformin-Therapie erhielten. Nach der anfänglichen CT erhielten Frauen in der Kontrollgruppe mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem Brustkrebs Tamoxifen, während Frauen in der Metformin-Gruppe mit ER-positivem Brustkrebs sowohl Tamoxifen als auch Metformin erhielten. Frauen mit ER-negativem Brustkrebs sowohl in der Kontroll- als auch in der Metformin-Gruppe wurden nur mit CT behandelt. Insgesamt 102 Frauen beendeten das 12-monatige Behandlungsschema, mit einer gleichen Anzahl (n = 51) in jeder Gruppe. In der Kontrollgruppe erhielten 43 ER-positive Frauen Tamoxifen und 8 (ER-negativ) erhielten nur CT; in der Metformin-Gruppe erhielten 42 ER-positive Frauen Tamoxifen plus Metformin und 9 (ER-negativ) Frauen erhielten zusätzlich zur ersten CT-Runde nur Metformin.

Medikation und Dosierung studieren

Die Frauen in der Metformin-Gruppe erhielten zweimal täglich 850 mg Metformin. Alle Frauen wurden gemäß den Protokollen des Ministeriums für Gesundheit und Bevölkerung und des National Cancer Institute, Ägypten, mit einer adjuvanten Therapie behandelt. Frauen erhielten entweder 5-Fluorouracil, Adriamycin und Cyclophosphamid (FAC-Schema) oder Adriamycin, Cyclophosphamid und Taxol (AC-T-Schema). Die Mehrheit der Frauen erhielt FAC (51 in der Kontrollgruppe und 58 in der Metformin-Gruppe). Sowohl die Metformin-Gruppe als auch die Kontrollgruppe erhielten alle 3 Tage intramuskulär Vitamin B12, um das Auftreten eines Vitamin-B12-Mangels zu vermeiden, der bei Langzeitanwendung von Metformin auftreten könnte.

Zielparameter

Blutproben wurden zu Studienbeginn, nach Chemotherapie (CT), nach 6 Monaten Hormontherapie (6-HT) und nach 12 Monaten Hormontherapie (12-HT) zur Analyse des insulinähnlichen Wachstumsfaktors 1 (IGF-1), IGF-bindendes Protein-3 (IGFBP-3), Insulin, Nüchternblutzucker (FBG), das Molverhältnis von IGF-1 zu IGFBP-3, homöostatische Modellbewertung der Insulinresistenz (HOMA-IR) und Krebsantigen (CA) 15-3 (Metastasenmarker). Die Beurteilung der Metastasierung wurde klinisch und radiologisch dokumentiert.

Wichtige Erkenntnisse

Metformin führte zu einer signifikanten Reduktion des Molverhältnisses von IGF-1, IGF-1: IGFBP-3, Insulin, FBG und HOMA-IR und zu einem signifikanten Anstieg von IGFBP-3, dem wichtigsten IGF-Transportprotein im Blut. (Hohe IGFBP-3-Spiegel in Tumoren sind mit einer erhöhten Krebschwere verbunden [or worse outcome] für einige Krebsarten, aber verringerter Schweregrad oder besseres Ergebnis für andere.)

Diese aktuelle Studie ist bemerkenswert, weil die Patienten keinen Diabetes hatten, was darauf hindeutet, dass Diabetes und erhöhter Blutzucker keine Voraussetzungen dafür sind, dass Metformin eine wirksame Krebsbehandlung darstellt.

Die Anwendung von Metformin war bei ER-positiven Frauen nach 6-monatiger Tamoxifen-Gabe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant mit einer Abnahme metastatischer Ereignisse assoziiert.

Die ER-positiven Frauen, die Metformin erhielten, zeigten eine signifikante Abnahme ($P=0,042$) bei metastasierenden Ereignissen nach 6 Monaten im Vergleich zu ER-positiven Kontrollen (keine metastatischen Ereignisse in der Metformingruppe gegenüber 9,3 % in der Kontrollgruppe). Nach 12 Monaten zeigte Metformin eine nicht signifikante Reduktion ($P=0,144$) von metastasierenden Ereignissen bei ER-positiven Frauen im Vergleich zu ER-positiven Kontrollen (9,5 % metastasierende Ereignisse in der Metformingruppe gegenüber 20,9 % in der Kontrollgruppe).

Bei ER-negativen Frauen führte Metformin zu einer nicht signifikanten Reduktion ($P=0,453$) von metastasierenden Ereignissen nach 6 Monaten im Vergleich zu den ER-negativen Kontrollen (11,1 % metastatische Ereignisse in der Metformin-Gruppe vs. 25 % in der Kontrollgruppe). Auch Metformin zeigte eine nicht signifikante Reduktion ($P=0,232$) von metastasierenden Ereignissen nach 12 Monaten bei ER-negativen Frauen im Vergleich zu ER-negativen Kontrollen (22,5 % metastasierende Ereignisse in der Metformingruppe gegenüber 50 % in der Kontrollgruppe).

Implikationen üben

Ziel der Studie war es, die potenziellen chemopräventiven Wirkungen der Zugabe von Metformin zur adjuvanten Brustkrebstherapie bei Frauen ohne Diabetes zu bewerten. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Zugabe von Metformin zur adjuvanten Therapie Antitumor- und antimetastatische Wirkungen hat, was sich entweder in einer Verringerung der Inzidenz von Metastasen oder in einer Verlängerung der Dauer bis zur Metastasierung zeigte. Die antitumoralen und antimetastatischen Wirkungen von Metformin können auf andere Wirkungen von Metformin selbst oder auf seine wahrscheinliche Wirkung auf die Verringerung der mitogenen Biomarker IGF-1, IGF1:IGFBP-3, Insulin, FBG, HOMA-IR-Index und der Insulinresistenz zurückzuführen sein /oder die Erhöhung des apoptotischen Induktormarkers IGFBP-3.

In Anbetracht dessen, was jetzt über die krebshemmenden Vorteile von Metformin bekannt ist,¹ diese Ergebnisse sind kaum eine Überraschung. Diese Studie verdeutlicht ein Grundprinzip der naturheilkundlichen Onkologie, dem in der Standardonkologie wenig Beachtung geschenkt wird. Das heißt, anstatt abzuwarten, ob sich nach der Chemotherapie ein Rezidiv entwickelt, verwenden wir relativ ungiftige Mittel mit dem Ziel, eine Remission zu verlängern.

Es gibt andere Publikationen, die einen erhöhten Nutzen zeigen, wenn Metformin zur Chemotherapie hinzugefügt wird. Eine der ersten, die einen erhöhten Nutzen von Metformin bei einer Chemotherapie aufzeichnete, war eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2009 mit Patientinnen mit diabetischem Brustkrebs. Die Rate des vollständigen Ansprechens betrug 24 % in der Gruppe mit Metformin-Zusatz im Vergleich zu 8,0 % in der

Gruppe ohne Metformin ($P=0,02$).² Diese aktuelle Studie ist bemerkenswert, weil die Patienten keinen Diabetes hatten, was darauf hindeutet, dass Diabetes und erhöhter Blutzucker keine Voraussetzungen dafür sind, dass Metformin eine wirksame Krebsbehandlung darstellt.

Einschränkungen

Während alle Trends in dieser Studie auf einen Nutzen der Anwendung von Metformin hindeuteten, erreichte nur die ER-positive Gruppe nach 6 Monaten statistische Signifikanz. Die geringe Teilnehmerzahl wird als möglicher Grund dafür angeführt, dass nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der metastasierten Ereignisse in der Metformin-Gruppe und der Kontrollgruppe gefunden wurde.

Anmerkung der Redaktion

Ist Metformin Naturheilmittel?

Unsere Praxis im *Zeitschrift für Naturheilkunde* ist es, die Verwendung natürlicher und komplementärer Arzneimittel hervorzuheben, damit unsere primäre Leserschaft, naturheilkundliche Ärzte, über aktuelle Forschungsergebnisse informiert bleibt, die ihre klinische Praxis beeinflussen. Die Bereitstellung von Informationen über das verschreibungspflichtige Medikament Metformin kann als Abweichung von dieser Praxis erscheinen. Nach sorgfältiger Überlegung haben wir uns entschieden, zwei Forschungsarbeiten zu Metformin zu überprüfen, da die Informationen für viele unserer Patienten von klinischer Relevanz sind. Einige würden argumentieren, dass Metformin als verschreibungspflichtiges Medikament keine natürliche Medizin ist. Andere würden argumentieren, dass es sich um eine synthetische Nachahmung einer Chemikalie handelt *Galega officinalis*, fällt es in eine weniger definierte Kategorie. Die Verschreibung von Metformin fällt jetzt in den Zuständigkeitsbereich vieler unserer Kollegen, sodass diese

Unterscheidung möglicherweise an Bedeutung verliert. Selbst für diejenigen von uns, die Metformin nicht verschreiben können, ist sein neuer potenzieller Nutzen bei der Prävention und Behandlung von Krebs immer noch relevant, da viele natürliche Substanzen und Lebensstilpraktiken, die wir Patienten routinemäßig verschreiben, ähnliche Auswirkungen auf die Physiologie haben können.

Im Juni 2016 gab es fast 2000 Artikel, auf die in PubMed (nach MeSH-Begriffen) verwiesen wurde, die sich auf Metformin und Krebs bezogen. In dieser Ausgabe werden zwei Veröffentlichungen aus dem Jahr 2016 vorgestellt. Die Wirkungsmechanismen von Metformin führen zu einer Liste von Vorteilen gegen Krebs, einschließlich der Blockierung des mTOR-Signalwegs, der Stimulierung der Apoptose von Krebsstammzellen, der Hemmung der Angiogenese, der Unterdrückung von HER2 (menschlicher epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2, ein Protein, das manchmal mit Brustkrebs in Verbindung gebracht wird), der Erhöhung der Vorteil mehrerer Chemotherapien und Verbesserung der Abtötung von Strahlencellen. Es gibt Hinweise darauf, dass Berberin einige dieser Wirkungen hervorrufen kann, und während diese Idee bei unseren Kollegen große Begeisterung in Bezug auf den Einsatz von Berberin in ähnlichen Situationen hervorruft, gibt es weitaus mehr veröffentlichte Beweise für Metformin. Es gibt keine erkennbare strukturelle Ähnlichkeit zwischen Metformin- und Berberinmolekülen und die beiden Substanzen erzeugen nicht immer die gleichen Wirkungen. Obwohl einige von Berberin als botanischem Ersatz für Metformin sprechen, sollte man mit solchen Annahmen vorsichtig sein, insbesondere wenn gezeigt wurde, dass Metformin etwas bewirkt, was für Berberin noch nicht gezeigt wurde.

Jakob Schor

Herausgeber, Abstracts & Kommentar

Zeitschrift für Naturheilkunde

1. Daugan M, Dufaÿ Wojcicki A, d'Hayer B, Boudy V.
Metformin: Ein Antidiabetikum zur Krebsbekämpfung.
Pharmakol. Res. 2016;113(Teil A):675-685.
2. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin
und pathologisches vollständiges Ansprechen auf
neoadjuvante Chemotherapie bei diabetischen
Patientinnen mit Brustkrebs. *J Clin Oncol.*
2009;27(20):3297-3302.

Details

Besuchen Sie uns auf: natur.wiki