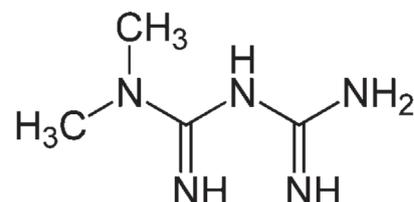


Metformin in der Krebstherapie

Matthias Kraft, Ben Pfeifer



Das Biguanid Metformin zählt zu den am häufigsten verwendeten oralen Antidiabetika. Es gehört in nahezu allen Leitlinien zur Erstlinientherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus und ist aktuell selbst bei Schwangeren zugelassen.¹ Der Ursprung des Medikaments ist nicht sicher bekannt, wurde aber mit einer Pflanze namens *Galega officinalis* (Ziegenraute) in Verbindung gebracht, die reich an Guanidin ist.^{2,3} In der wissenschaftlichen Literatur wurde Metformin erstmalig im Jahre 1922 durch Emil Werner und James Bell aus Dublin als Beiprodukt in der Synthese von N,N-Dimethylguanidin beschrieben. 1929 wurde die blutzuckersenkende Wirkung von Metformin von Slotta und Tschesche entdeckt. Ein Jahr später trat Metformin bei der Suche nach einem Medikament gegen Malaria ins Rampenlicht. Dabei zeigte sich, dass diese Substanz antiinfluenza- und antidiabetische Eigenschaften hat. Der klinische Siegeszug von Metformin gründet sich jedoch auf Jean Sterne, einem französischen Arzt, welcher diese Entdeckungen intensiv verfolgte und die ersten klinischen Untersuchungen mit Metformin durchführte. Im Jahre 1957 wurde dann die Verwendung von Metformin zur Behandlung von Diabetes mellitus etabliert. Leider hat sich Metformin initial nicht gegen andere, potentere Biguanide (Phenformin und Buformin) durchsetzen können.⁴ Tatsächlich wurde Metformin erst 1995 in den USA zugelassen. Dies geschah hauptsächlich wegen seiner Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber anderen Biguaniden. Inzwischen ist es das am häufigsten verschriebene orale Antidiabetikum weltweit.⁵ Dass Metformin den Blutzucker hauptsächlich durch Verringerung der hepatischen Glukoneogenese senkt, war schon früh bekannt. Dies hat eine verminderte Glukoseabgabe aus der Leber zur Folge. Die Wirksamkeit in der Diabetestherapie gründet sich auf die Studien, welche eine effektive Senkung des HbA1c-Wertes um 10–15 mmol/mol (1,0–1,5 %) zeigten.⁶ Insbesondere die bahnbrechende Untersuchung der *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) aus dem Jahre 1995 stellte den langfristigen kardiovaskulären Nutzen von Metformin fest, was zu einer Wiederbelebung der Bedeutung von Metformin in der Diabetesbehandlung führte.⁷ Im Zuge der weiteren Auswertung der Daten aus vielen weiteren Studien hat sich gezeigt, dass Patienten mit Diabetes unter Metformin-Therapie sowohl hinsichtlich der Tumorzinzidenz wie auch bezüglich des Tumorverlaufes deutlich profitierten. Diese Erkenntnisse haben dazu geführt, die zu Grunde liegenden Wirkmechanismen von Metformin in Prävention und Therapie von Krebserkrankungen intensiver zu untersuchen. Heute zeigen in-vitro Daten, dass Metformin verschiedene intrazelluläre Signalwege hinsichtlich der Zellproliferation von Tumorzellen unterbinden kann. Der vorliegende Artikel soll wesentliche pathophysiologische Erkenntnisse der letzten Jahre hinsichtlich der Wirkungsmechanismen von Metformin in der Tumorthherapie sowie derzeitige Probleme in der Umsetzung einer gezielten Anwendung von Metformin bei Krebspatienten aufzeigen.

Chemische Struktur und Pharmakokinetik

Metformin ist chemisch N,N-Dimethylbiguanid. Es hat die Summenformel $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ und ein Molekulargewicht von 165,65 g/mol.⁸ Metformin ist wasserlöslich, aber unlöslich in Aceton und Ether. Die beiden Methylsubstituenten an Metformin sind für die geringe Lipophilie von Metformin verantwortlich und erklären die langsame passive Diffusion der Substanz durch die Gewebe. Metformin gelangt mit Hilfe von Transportern in die Zelle (SLC22A oder Transporter vom Typ einer multiresistenten und toxischen Verbindung).⁹ Die intestinale Resorption ist sehr gut und seine Halbwertszeit beträgt 1,5–3 Stunden für die Form mit sofortiger Freisetzung beziehungsweise 4–8 Stunden für die Form mit verlängerter Freisetzung. Die Bioverfügbarkeit beträgt im nüchternen Zustand ca. 50–60 %, was trotz der geringen Lipophilie hoch ist.¹⁰ Dies beruht auf der aktiven Aufnahme via Transportermolekülen.¹¹ Metformin wird nicht an Plasmaproteine gebunden und hat daher ein hohes scheinbares Verteilungsvolumen zwischen 300 und 1.000 l nach einer Einzeldosis. Zudem wird es nicht metabolisiert.¹² Der therapeutische Plasmaspiegel nach oraler Verabreichung beträgt 0,46–2,50 mg/l, was für die Diabeteskontrolle ausreichend ist. Dies ist sehr viel weniger als die notwendige in-vitro Konzentration für die Induktion der Apoptose.¹³ Metformin wird über die Nieren durch tubuläre Sekretion ausgeschieden. Dies erklärt die Kontraindikation bei Nierenversagen.¹⁴

Metformin: Wirkungen bei Krebs

Metformin und Säugetier-Target des Rapamycin-Komplexes 1 (mTORC1)

In der Abbildung 1 wird deutlich, wie Metformin das Wachstums von Krebszellen hemmt. Unter anderem kann Metformin eine Unterdrückung des Säugetier-Targets des Rapamycin-Komplexes 1 (mTORC1) bewirken. Dieser Multiproteinkomplex besteht im Wesentlichen aus der Proteinkinase mTOR und dem Gerüstprotein Raptor.¹⁵ Die stimulierende Wirkung der Proteinsynthese durch mTOR unterstreicht seine Rolle im Stoffwechsel und bei der Proliferation maligner Zellen.^{17,18} Die Adenosinmonophosphat-Proteinkinase (AMPK) kann den *Tuberous Sclerosis Complex 2* (TSC2), auch Tuberin genannt, direkt auf S1387 phosphorylieren und dadurch dessen Hemmung durch mTORC1 fördern.¹⁶ Bekannte mTORC1-Inhibitoren, wie Everolimus und Simverolimus, werden in der Onkologie bereits spezifisch als Chemotherapeutika eingesetzt.

Aktivierung der Adenosinmonophosphat-Proteinkinase (AMPK)

Die Arbeitsgruppe um Kahn et al. zeigte, dass Metformin seine antineoplastische Wirkung durch die Aktivierung der Adenosinmonophosphat-Proteinkinase (AMPK) entfaltet.¹⁹ Dies beinhaltet eine direkte Hemmung von mTORC1 durch Phosphorylierung von S722 und S792 via Raptor²⁰ und ähnelt dem Mechanismus der

antidiabetischen Wirkung von Metformin. Letzteres beinhaltet die von der Leberkinase B1-(LKB1-) abhängige Aktivierung der Adenosinmonophosphat-aktivierten Proteinkinase (AMPK), wie von Shaw et al. gezeigt werden konnte.²¹

Metformin hemmt die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS)

Die ROS-Signalwege sind bei vielen Krebsarten deutlich erhöht. Dies führt zur Proliferation und Differenzierung von Tumorzellen. Reaktive Sauerstoffspezies umfassen u. a. Peroxide, Superoxide, Hydroxylradikale, Singulett-Sauerstoff und Alpha-Sauerstoff.²² Die Rolle von Wasserstoffperoxid, einem typischen Beispiel für ROS, ist an der reversiblen Oxidation von Tyrosinphosphatasen, Tyrosinkinasen und Transkriptionsfaktoren geknüpft.^{23,24} Die Hemmung der ROS-Erzeugung ist an die Wirkung von Metformin auf den Komplex 1 der Atmungskette gebunden. Dies reduziert den Eintritt von Elektronen und schließlich die ROS-Produktion.^{25,26} Die zur direkten Hemmung des Komplex-1-Moleküls erforderlichen Metformin-Konzentrationen sind in isolierten Mitochondrien in-vitro relativ hoch (20–100 mmol).²⁶ In-vivo hemmt Metformin das Komplex-1-Molekül hingegen bereits in mikromolaren Konzentrationen.²⁷ Dies basiert auf der positiven Ladung von Metformin, die eine langsame Akkumulation innerhalb der mitochondrialen Matrix ermöglicht.²⁸ Die Hemmung der endogenen ROS-Produktion ist unabhängig vom AMPK-System.²⁵ ROS induzierte Zellschäden betreffen vornehmlich die DNA mit konsekutiver Generierung von Mutationen.²⁹

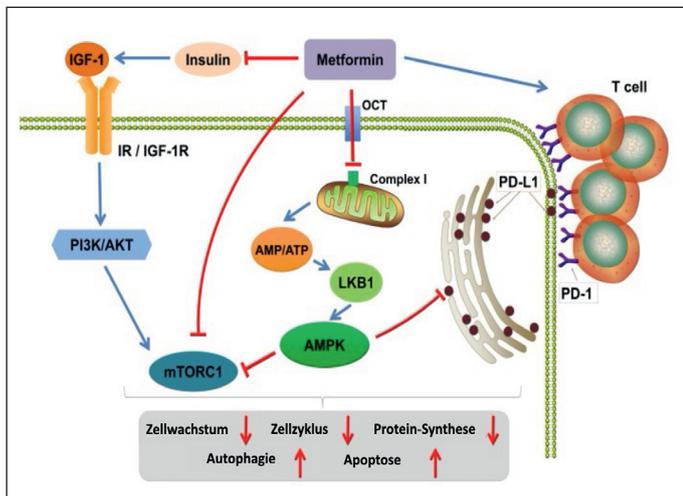


Abb. 1: Metformin wirkt über verschiedene Mechanismen der Proliferation von Tumorzellen entgegen. Hierzu zählen die Hemmung von zentralen Signaltransduktionswegen wie PI3K/Akt sowie m-Torc-1. Zudem hemmt es die Wirkung von Insulin und IGF-1.

Reduktion der Serumspiegel von Insulin, IGF-1 und IGF-2

In der Abbildung 2 wird dargestellt, wie Insulin und ein Insulin ähnlicher Wachstumsfaktor (IGF-1) die Tumorprogression steigern können. Hohe IGF-1- und IGF-2-Spiegel kurbeln das Wachstum von Tumorzellen an und erhöhen die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit.³⁰ Die Wirkungen von IGF-Proteinen werden durch IGF-Rezeptoren vermittelt. Dies sind transmembrane Tyrosinkinasen, die strukturell mit dem Insulinrezeptor verwandt sind. Die Bindung von IGF-1 und IGF-2 an IGF-Rezeptoren führt schließlich zur Aktivierung von mTORC1, wodurch die Zellproliferation sowie die Hemmung der Apoptose verstärkt werden.³¹ Metformin kann solche Stimuli, die zur Proliferation von Krebszellen beitragen, reduzieren.³²

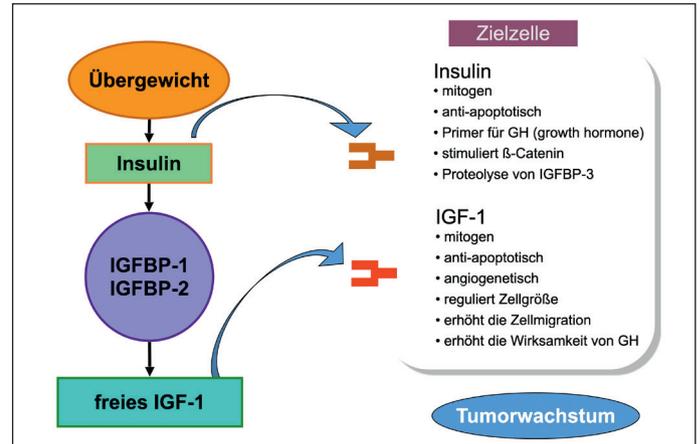


Abb. 2: Wirkung von Insulin und dem Insulin ähnlichen Wachstumsfaktor (IGF-1) auf die Tumorprogression

Hemmung chronischer Entzündungsreaktionen

Metformin hemmt auch chronische Entzündungen (silent inflammation), welche eine wichtige Rolle bei der Initiierung und Förderung der Karzinogenese spielen. Metformin hemmt den inflammatorischen Transkriptionsfaktor NF-κB,³³ welcher nicht nur die chronische Entzündung in der Krebsgenese unterhält, sondern auch im Rahmen des metabolischen Syndroms, beim polyzystischen Ovar-Syndrom und bei der nicht-alkoholischen Fettleber-Erkrankung von Bedeutung ist.^{34, 35}

Modulation der Expression des Adenosin-A1-Rezeptors (ADORA1)

Abbildung 3 veranschaulicht den von Lan et al.³⁶ beschriebenen neuen Signalweg, der an der antineoplastischen Wirkung von Metformin beteiligt ist. Dieser beinhaltet die Modulation der Adenosin-A1 (ADORA1)-Rezeptor-Expression in menschlichen Darmkrebs- und Brustkrebszellen. ADORA1-Rezeptoren spielen eine

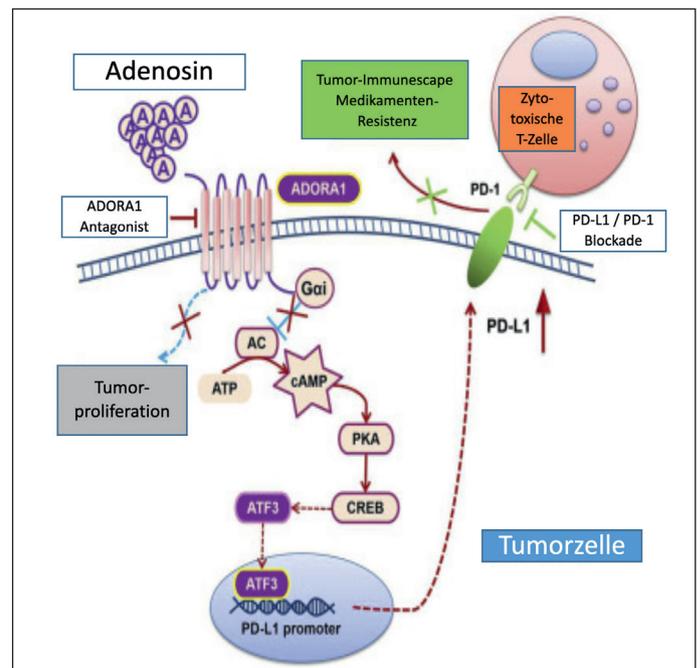


Abb. 3: ADORA1 und PD-1 / PD-1 Expression

wesentliche Rolle bei der Bereitstellung zellulärer Energiegewinnung. Den malignen Zellen wird im Zuge der Down-Regulation von ADORA1-Rezeptoren Energie entzogen. Die Behandlung mit Metformin reguliert die ADORA1-Expression in kolorektalen Krebszellen deutlich nach oben.³⁷ Die durch Metformin induzierte und durch ADORA1-vermittelte Wachstumshemmung und Apoptose sind in menschlichen Darmkrebszellen abhängig vom AMPK-mTORC1-Signalweg. Auch beeinflusst ADORA1 die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, welches wiederum die Erkennung der Tumorzellen durch T-Zellen erleichtert.

Herunterregulierung der Glukoneogenese in den Mitochondrien

Die Antitumoraktivität von Metformin ist auch mit der Down-Regulation der Glukoneogenese in den Mitochondrien assoziiert (Warburg-Effekt). Hyperglykämie moduliert verschiedene Zellstoffwechselwege, welche die Zellproliferation, Migration und Invasion kontrollieren.³⁸ Das Warburg-Phänomen bezieht sich auf die Glukoseaufnahme und den Metabolismus dieses Energieträgers in den Krebszellen über den Prozess der aeroben Glykolyse.³⁹

Zelluläre Transporter von Metformin

An der Beförderung von Metformin zu seinen intrazellulären Wirkungsorten sind mehrere Transporter-Proteine beteiligt. Hierbei handelt es sich in der Regel um polyspezifische organische Kationen, die aufgrund der Hydrophilie von Metformin wichtig sind. Es wurden mehrere Transporter beschrieben, darunter OCT1 (SLC22A1), OCT2 (SLC22A2), OCT3 (SLC22A3), MATE1 (SLC47A1), MATE2 (SLC47A2), PMAT (SLC29A4) und OCTN1 (SLC22A4).^{40,41} Kürzlich konnte gezeigt werden, dass der Thiamin-Transporter 2 (THTR-2) (SLC19A3) eine Rolle bei der intestinalen Resorption und renalen Reabsorption von Metformin spielt. Metformin, mit seinem großen Verteilungsvolumen, besitzt eine robuste Gewebeaufnahme, welche besonders durch die Transporter OCT3 und OCT1 ermöglicht wird. Der organische Kationentransporter 3 (OCT3) ist bei menschlichem Brustkrebs vorherrschend. Die Studie von Cai et al.⁴² zeigte, dass menschliche Brustkrebszelllinien mit hoher OCT3-Expression eine etwa 13-fache Metformin-Aufnahme aufwiesen. Im Vergleich zu Kontroll-Zelllinien ohne OCT3-Expression ergab sich eine vierfach höhere antiproliferative Wirkung sowie eine verstärkte AMPK-Phosphorylierung.

Klinische Studien mit Metformin in der Krebstherapie

Prostatakrebs

Prostatakrebs ist eine der am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen bei Männern. In einer Studie an 87.344 Männern (17 % Diabetiker mit Metformin-Therapie, 22 % Diabetiker ohne Metformin Therapie) zeigte sich eine signifikante Reduzierung des Todesrisikos um 18 % sowie eine Senkung der skelettbezogenen Ereignisse.⁴³ Der Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und Prostatakrebs fand sich auch in einer weiteren Studie von Kuo et al.⁴⁷ und zeigte eine signifikante Verringerung des Prostatakrebsrisikos in einer Kohorte von 2.906 Patienten mit und ohne Metformin, die 5–10 Jahre lang nachbeobachtet wurden.

Patienten mit lokal begrenztem Prostatakrebs haben leider eine sehr hohe Rezidivrate von bis zu 45 %, auch mit der heutzutage sehr verbesserten Operationstechnik. Deshalb suchen Kliniker und Forscher nach besseren neoadjuvanten Behandlungsmöglichkeiten.

Eine einarmige Studie mit relativ geringer Patientenzahl zeigte, dass eine Metformin-Anwendung (3 × 500 mg pro Tag) vor radikaler Prostatektomie zu einer signifikanten Reduktion im Proliferationsmarker Ki-67 im Tumor führte.⁴⁸ Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie, welche die biologischen Wirkungen von Metformin bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakrebs untersucht, ist im Moment noch nicht abgeschlossen.⁴⁹

Für Männer mit metastasiertem Prostatakrebs basiert die gegenwärtige Behandlung in der Regel auf hormoneller Manipulation. Die Androgen-Ablationstherapie ist effektiv, aber führt unweigerlich bei allen Patienten zur Entwicklung des kastrationsresistenten Stadiums der Erkrankung, bei den meisten Patienten bereits in den ersten 18 Monaten. Die Hemmung oder wenigstens das Hinausschieben dieser Resistenzentwicklung könnte ein Weg zur Verlängerung des progressionsfreien Intervalls dieser Patienten sein und vielleicht auch das Gesamtüberleben verbessern.

Verschiedene Studien haben versucht, den Effekt von Metformin allein oder in Kombination mit Hormon-manipulierender Therapie in Bezug auf den Krankheitsverlauf von Prostatakrebs-Patienten zu ergründen. Eine multizentrische Phase-2-Studie untersuchte die Wirkung von 2.000 mg Metformin pro Tag bei 40 Männern mit progressivem, metastasiertem und kastrationsresistentem Prostatakrebs. Metformin war sicher in der Anwendung, aber zeigte leider nur eine moderate Aktivität auf das steigende PSA dieser nicht-diabetischen Patienten.⁵⁰ Metformin (2.000 mg pro Tag) in der Kombination mit Abirateron zeigte bei Patienten mit metastasiertem und kastrationsresistentem Prostatakrebs gar keinen klinischen Vorteil.⁵¹ Allerdings waren diese Studien durch kleine Fallzahlen in ihrer Aussage limitiert. Eine größer angelegte Untersuchung (NCT00268476) rekrutiert im Moment noch Patienten mit kastrationssensitiver und lokal fortgeschrittener Erkrankung und sollte im Jahre 2024 mit Ergebnissen aufwarten können.

Inzwischen haben die Autoren selbst eine kleine Beobachtungsstudie mit einer anderen Kombination begonnen und erste klinische Erfahrungen gesammelt. Metformin (1.500 mg pro Tag) wird in dieser Untersuchung mit Syrosingopin (6–12 mg pro Tag) kombiniert und bei Patienten mit progressiver, metastasierter und kastrationsresistenter Erkrankung eingesetzt. Syrosingopin ist ein Reserpin-Abkömmling und wurde als Blutdrucksenker seit 1960 eingesetzt. Es ist immer noch in vielen Ländern als Medikament registriert, obwohl es klinisch kaum noch Anwendung findet.

Benjamin et al.⁵² haben gezeigt, dass Syrosingopin eine potente Hemmung der Laktat-Transporter MCT1 und MCT4 ausübt, wodurch es in der Krebszelle zu einer Anhäufung der Laktat-Konzentration kommt. Wenn Syrosingopin mit Metformin kombiniert wird, so kommt es zu einem synergistischen Effekt und Syrosingopin potenziert die Antikrebstherapie von Metformin. Von den fünf Patienten, die seit etwa zwei Jahren diese Kombination anwenden, leben noch vier. Ein Patient mit einem sehr aggressiven Prostatakrebs (Gleason 10) ist trotz dieser Kombinationstherapie im sechsten Jahr an seiner metastasierten Erkrankung verstorben. Die restlichen vier Patienten (einer mit Gleason 5+4=9; drei mit Gleason 4+3=7) sind unter dieser Kombination stabil. Zwei dieser Männer zeigten eine Umkehr ihres PSA-Anstieges und bei den anderen beiden wurde der PSA-Anstieg deutlich abgebremst. Die Kombination hat bei keinem der Patienten klinisch manifeste Nebenwirkungen verursacht.

Natürlich sind diese Daten nicht ausreichend, um die Therapie mit Syrosingopin und Metformin ausbehandelten Männern mit metastasiertem Prostatakrebs zu empfehlen, zumal Syrosingopin nicht mehr erhältlich ist und die Autoren es für ausgewählte Patienten aus dem teuren Rohstoff in einem Partner-Labor herstellen lassen müssen. Dennoch hat die Kombination klinische Wirkung gezeigt und sollte weiter untersucht werden.

Leberkrebs (HCC)

Das Leberkrebsrisiko wird bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die Metformin erhalten, gegenüber denjenigen, die kein Metformin erhalten, signifikant reduziert. Beim Mausmodell konnten Bhalla et al.⁵³ zeigen, dass Mäuse, die Metformin im Futter hatten, eine deutlich geringere Tumorphysion im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Metformin aufwiesen. Pathophysiologisch wurde eine Hemmung der Lipidsynthesekapazität in der Leber für diese Effekte postuliert. In einer Metaanalyse von Zhang et al.⁵⁴ war Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit einer Verringerung des Leberkrebsrisikos um 62 % verbunden. In einer weiteren Metaanalyse von 19 Studien mit 550.882 Diabetikern zeigte sich eine Reduktion von Leberkrebs bei Metformin-Anwendern um 48 % im Vergleich zu Nicht-Metformin-Anwendern.⁵⁵ Diese Daten werden bestätigt durch eine weitere Studie bei 42.217 Metformin-Anwendern. Hier zeigte sich eine starke inverse Korrelation zwischen Metformin und Leberkrebs-Risiko.⁵⁶

Metformin und kolorektales Karzinom (CRC)

Dickdarmkrebs ist eine der häufigsten Krebsarten beim Menschen. Viele Studien zur Wirkung von Metformin auf Darmkrebs wurden bei Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt. Die Darmkrebs-Prognose bei Diabetikern ist tendenziell schlechter.⁵⁷ Meng et al.⁵⁸ zeigten in einer Metaanalyse mit sieben Kohortenstudien, dass die Anwendung von Metformin bei CRC und Diabetes mellitus das Gesamtüberleben verbessert und die krebspezifische Mortalität verringert, dies war jedoch statistisch nicht signifikant. Higurashi et al.⁵⁹ zeigten in einer randomisierten Kontrollstudie, dass Metformin eine chemopräventive Wirkung auf sporadischen Dickdarmkrebs bei Patienten mit hohem Risiko für rezidivierende Adenome hat. Park et al.⁶⁰ fanden in einer Studie eine geringere Sterblichkeit bei Diabetikern mit Dickdarmkrebs, die Metformin einnahmen, gegenüber denjenigen, die kein Metformin in der Medikation hatten – 38,9 % gegenüber 46,9 %.

Die AMPK-Aktivierung und die Hemmung von mTORC1 sind die potenziellen Mechanismen. Auch die Expression des Beta-Östrogenrezeptor-Proteins scheint hier einen Einfluss zu haben. Eine höhere Beta-Östrogenrezeptor-Expression ist bei Frauen gegenüber Männern mit einer höheren Überlebensrate assoziiert.⁶¹ Metformin ist nicht nur eng mit einem geringeren Risiko für Darmkrebs bei Diabetikern verbunden, es kann auch – laut einer kürzlich publizierten Metaanalyse – die Prognose von Darmkrebs-Patienten mit Diabetes verbessern. Andere orale Antidiabetika konnten diesen Effekt nicht erzielen. Daher kann Metformin als ideales orales Antidiabetikum vor allem für Patienten mit CRC und T2DM betrachtet werden.⁶²

Ähnliche Ergebnisse wurden von Smiechowski et al. erhoben.⁶³ Die Studie *Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes (RECORD)* konnte jedoch keine signifikante krebschützende Wirkung von Metformin nachweisen.⁶⁴

Metformin und Bauchspeicheldrüsenkrebs

Das Risiko für Bauchspeicheldrüsenkrebs ist bei Diabetikern unter Behandlung mit Metformin reduziert, wie von Andriulli et al. gezeigt werden konnte.⁶⁵ Eine Metaanalyse von 8 Studien, an denen 4.293 Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs und Diabetes mellitus teilnahmen, ergab, dass Patienten durch eine Metformin-Therapie einen Überlebensvorteil von 19 % erreichten im Vergleich zu diabetischen Patienten, die kein Metformin einnahmen.⁶⁶

Metformin und Brustkrebs

Brustkrebs entsteht wie andere Krebsarten, wenn Zellen die Fähigkeit verlieren, den Prozess der Mitose zu stoppen und/oder eine Resistenz gegen den apoptotischen Zelltod entwickeln. Verschiedene Studien berichten über eine verringerte Inzidenz und/oder Mortalität von Brustkrebs-Patientinnen mit Diabetes mellitus, die Metformin im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika erhielten.^{67,68} Brustkrebszellen exprimieren hohe Konzentrationen an Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/Akt und Säugetier-Target-of-Rapamycin (mTOR)-Signalmolekülen, was ihre Fähigkeit zur Apoptose beeinträchtigt.⁶⁹

Metformin greift genau in diese Signaltransduktionswege ein, wirkt synergistisch mit Chemotherapeutika und reduziert die Resistenzentwicklung von Brustkrebszellen gegenüber Chemotherapie.⁷⁰ Aber der Wirkungsmechanismus von Metformin bei Brustkrebs ist nicht nur auf den AMPK-Signalweg beschränkt. Metformin induziert auch einen Zellzyklusarrest, wodurch Sub-G1-Populationen entstehen und apoptotische Wege durch Herunterregulierung von differenzierten Embryo-Chondrozyten 1 (DEC1) und p53 aktiviert werden.⁷¹

Es wurde auch gezeigt, dass die Verabreichung von Metformin einen Anstieg der intrazellulären ROS durch Unterbrechung der mitochondrialen Elektronentransportkette und Verringerung des mitochondrialen Membranpotentials verursacht.⁷² Metformin zeigt pro-apoptotische Wirkungen und fördert den Stillstand des Zellzyklus durch erhöhten oxidativen Stress sowie die Aktivierung von AMPK und FOXO3a.

Eine retrospektive Studie taiwanesischer Frauen mit Typ-2 Diabetes mellitus zeigte, dass von 285.087 Frauen, die nicht mit Metformin behandelt wurden, 2,10 % Brustkrebs entwickelten, während von den 191.195 Metformin-Anwenderinnen nur 1,26 % an Brustkrebs erkrankten.⁷³ Somit konnte in dieser Studienpopulation das Brustkrebsrisiko um knapp 50 % gesenkt werden. Dies bestätigt auch eine weitere retrospektive Studie von Aksoy et al.⁷⁴, an der 784 Brustkrebspatientinnen teilnahmen. Die mit Metformin behandelten Frauen hatte bessere klinisch-pathologische Veränderungen als die Frauen, die kein Metformin erhielten. Hervorzuheben ist hier die Hemmung der STAT3-Phosphorylierung bei dreifach negativem und HER2-positivem Brustkrebs.⁷⁵, welche eine Hemmung der Zellproliferation und die Induktion der Apoptose bewirkt. Pathophysiologisch scheint dies durch eine Verringerung der Phosphorylierung von Tyr 705 und Ser727 bedingt zu sein.⁷⁶ Die antineoplastische Wirkung von Metformin wurde auch mit seiner Fähigkeit in Verbindung gebracht, miR-26b zu erhöhen und den Visfatin-Spiegel (Nicotinamid-Phosphoribosyltransferase) zu senken.⁷⁷ Sheikhpou⁷⁸ postulierte, dass ein Anstieg des Visfatin-Spiegels mit erhöhter Malignität und einer ungünstigen Prognose bei Brustkrebs assoziiert sei und durch c-Abl- und STAT3-Onkoproteine vermittelt werde.

Metformin als Adjuvans zur Standard-Chemotherapie/Strahlentherapie

Tumorzellen entwickeln häufig eine Resistenz gegen Chemotherapeutika. Metformin ist dagegen in der Lage, eine Multidrug-Resistenz – zumindest bei Brustkrebs – zu verhindern.⁷⁹ Es kann Tumorzellen auch gegenüber verschiedenen Standard-Chemotherapeutika, auf die die Zellen ursprünglich empfindlich reagierten, erneut sensibilisieren. Qu et al.⁸⁰ konnten zeigen, dass Metformin die Merkmale der Multidrug-Resistenz verändert und Brustkrebszellen über AMPK- und mTOR-Wege gegenüber 5-Fluorouracil, Adriamycin und Paclitaxel resensibilisiert. Metformin blockiert auch die Wege für die Regeneration von Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD⁺) und führt schließlich zur Erschöpfung der NAD⁺-Produktion und zum Zelltod.^{52, 81}

Metformin verbessert auch die Empfindlichkeit von Krebszellen gegenüber einer Strahlentherapie.⁸² Es kann durch die Aktivierung von Pyruvat-Dehydrogenase- und α -Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplexen über einen NADH-abhängigen Mechanismus eine Superoxidproduktion verursachen.⁸³ ROS verursacht dann strukturelle Schäden an der DNA der Tumorzellen, die zum Zelltod führen. Samsuri et al.⁸⁴ zeigten, dass Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre, die eine Strahlentherapie in Kombination mit Metformin erhielten, einen besseren Krankheitsverlauf hatten. Die Kombination von Metformin mit Cisplatin und externer Strahlentherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithel-Karzinomen im Stadium III-IV befindet sich gegenwärtig in klinischen Phase-I/II-Studien.⁸⁵

Fazit

Metformin ist bekannt für seine Verwendung in der Diabetestherapie. Inzwischen wurden molekulare Wirkmechanismen entschlüsselt, wie die Hemmung reaktiver Sauerstoffspezies, die Down-Regulation von mTORC1 und ADORA1 sowie die Aktivierung von AMPK. Diese Daten weisen darauf hin, dass Metformin durchaus seinen Platz in der Tumorthherapie haben könnte. Retrospektive Analysen von Kohortenstudien haben eine schützende Wirkung von Metformin bei Brust-, Dickdarm-, Bauchspeicheldrüsen-, Prostata- und Leberkrebs zeigen können, die insbesondere bei Diabetikern deutlich ausgeprägt war. Die Datenlage ist im Moment allerdings noch inkongruent. Daher müssen zunächst die Ergebnisse laufender klinischer Studien abgewartet werden, um solche Krebspatienten selektieren zu können, welche von Metformin am meisten profitieren könnten. Weitere Untersuchungen mit Blick auf eine Validierung der aktuell vorliegenden Daten sollten ebenso folgen – dies mit dem Ziel der kombinierten Anwendung von Chemotherapie und Metformin, auch bei Nicht-Diabetikern. Letztlich sollte auch die klinische Anwendung der Kombination von Metformin und Syrosingopin weiter untersucht werden, da Zell- und Tierversuche mit dieser Kombination eindeutige Antikrebswirkungen zeigten und die Wirkstoffe in richtiger Anwendung kaum Nebenwirkungen erzeugen.

Autoren:

Dr. med. Matthias Kraft
BioMed Klinik, Bad Bergzabern, Deutschland
E-Mail: medinfo@biomed-klinik.de
www.biomedklinik.de

Prof. Dr. Dr. med. Ben Pfeifer
Aeskulap International AG, Luzern, Schweiz

Literaturverzeichnis

- American Diabetes Association (ADA) Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40:1–142.
- Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Practical Diabetes International*. 2004; 21(3):115–117.
- Watanabe CK. Studies in the metabolic changes induced by the administration of guanidine bases. *The Journal of Biochemistry*. 1922; 1(2):195–200.
- Stearne J. Du nouveau dans les antidiabetiques. La NN dimethylamineguanyle/guanide (N.N.D.G) Maroc Médical. 1957; 36:1295–1296.
- Hamp C, Borders-Hemphill V, Moeny DG, Wysowski DK. Use of antidiabetic drugs in the U.S., 2003–2012. *Diabetes Care*. 2014; 37(5):1367–1374.
- Marshall S. M. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia*. 2017; 60(9):1561–1565.
- King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999; 48(5):643–648.
- Sirtori CR, Franceschini G, Galli-Kienle M, et al. Disposition of metformin (N, N-dimethylbiguanide) in man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1978; 24(6):683–693.
- Liang X, Giacomini KM. Transporters involved in metformin pharmacokinetics and treatment response. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017; 106(9):2245–2250.
- Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs*. 2003; 63(18):1879–1894.
- Shirasaka Y, Lee N, Zha W, Wagner D, Wang J. Involvement of organic cation transporter 3 (OCT3/SLC22A3) in the bioavailability and pharmacokinetics of antidiabetic metformin in mice. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2016; 31(5):385–388.
- Hardie DG. AMP-activated protein kinase as a drug target. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2007; 47(1):185–210.
- He L, Wondisford F. Metformin action: concentrations matter. *Cell Metabolism*. 2015; 21(2):159–162.
- Nolte MS. Pancreatic hormones & Anti diabetic drugs. In: Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J., editors. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11th. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc; 2012. pp. 759–784.
- Laplante M, Sabatini DM. mTOR signalling in growth control and disease. *Cell*. 2012; 149(2):274–293.
- Pezze PD, Ruf S, Sonntag AG, et al. A systems study reveals concurrent activation of AMPK and mTOR by amino acids. *Nature Communications*. 2016; 7(1): p.13254.
- Viollet B, Guigas B, Garcia NS, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science*. 2012; 122(6):253–270.
- Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Research*. 2007; 67(22):10804–10812.
- Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metabolism*. 2005; 1(1):15–25.
- Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Molecular Cell*. 2008; 30(2):214–226.
- Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science*. 2005; 310(5754):1642–1646.
- Dix M. Everything you should know about oxidative stress. 2017 <https://www.healthline.com>.
- Rhee SG, Chang TS, Bae YS, Lee SR, Kang SW. Hydrogen peroxide as intracellular messenger, production, target, and elimination. In: Bhattacharya J, editor. *Cell signalling in vascular inflammation*. Totowa, NJ: Human Press Inc; 2005. pp. 191–202.
- Lennicke C, Rahn J, Lichtenfels R, Wessjohann LA, Seliger B. Hydrogen peroxide- production, fate and role in redox signaling of tumor cells. *Cell Communication and Signaling*. 2015; 13:39–58
- Algire C, Moiseeva O, Deschenes-Simard X, et al. Metformin Reduces Endogenous Reactive Oxygen Species and Associated DNA Damage. *Cancer Prevention Research*. 2012; 5(4):536–543.
- Vial G, Detaille D, Guigas B. Role of mitochondria in the mechanism(s) of action of metformin. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10:1–8
- Wessels B, Ciapaite J, van den Broek NMA, Nicolay K, Prompers JJ. Metformin impairs mitochondrial function in skeletal muscle of both lean and diabetic rats in a Dose-Dependent manner. *PLoS One*. 2014; 9(6, article e100525)
- Bridges HR, Jones AJ, Pollak MN, Hirst J. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *The Biochemical Journal*. 2014; 462(3):475–487.
- Aljofan M, Riethmacher D. Anticancer activity of metformin: a systematic review of the literature. *Future Science OA*. 2019; 5(8): p.FS0410.
- Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nature Reviews Cancer*. 2012; 12(3):159–169.
- Navarro M, Baserga R. Limited redundancy of survival signals from the type 1 insulin-like growth factor receptor. *Endocrinology*. 2001; 142(3):1073–1081.
- Goodwin PJ, Pritchard KI, Ennis M, Clemons M, Graham M, Fantus IG. Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2008; 8(6):501–505.

Die Literaturangaben 33 bis 85 erhalten Sie bei der Wissenschaftsredaktion des Forum Medizin Verlags, E-Mail: medwiss@forum-medin.de