



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Einfluss der Therapie mit Metformin auf das onkologische und funktionelle Ergebnis der chirurgischen Therapie des lokalisierten Nierenzellkarzinoms**

Autor: Fabian Wunderle  
Institut / Klinik: Klinik für Urologie und Urochirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. M. Kriegmair

Metformin ist das am häufigsten eingesetzte Antidiabetikum. Aufgrund seiner antikarzinogenen Wirkung ist Metformin seit einiger Zeit Gegenstand der onkologischen Forschung. In klinischen Studien zeigte sich bereits ein positiver Effekt auf die Therapieergebnisse bei Karzinompatienten.

Das Nierenzellkarzinom ist die dritthäufigste urologische Tumorerkrankung. Aufgrund gemeinsamer Risikofaktoren wie Diabetes mellitus ist das Nierenzellkarzinom oft mit einer chronischen Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert. Klinische Daten für das Nierenzellkarzinom deuten an, dass die Einnahme von Metformin einen positiven Effekt auf den onkologischen Verlauf der Krankheit in verschiedenen Stadien haben kann. Die Studienlage ist jedoch insgesamt begrenzt und widersprüchlich. Zudem liegen keine Daten zum Einfluss von Metformin auf die kurz- und langfristige Nierenfunktion nach Operation eines lokalisierten Nierenzellkarzinoms vor.

Ziel der Arbeit war es, den Einfluss der Therapie mit Metformin auf die onkologischen (progressionsfreies und Gesamtüberleben) und funktionellen (akutes Nierenversagen oder chronische Niereninsuffizienz) Ergebnisse bei Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom zu untersuchen.

Insgesamt wurden 715 Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom retrospektiv analysiert, die zwischen 2001 und 2010 an der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Mannheim eine operative Therapie erhielten. In der Kohorte waren 113 (16%) Diabetiker, von denen 55 (49%) eine Therapie mit Metformin zum Zeitpunkt der Operation erhielten.

Die Diabetiker waren im Median älter, hatten einen höheren BMI, hatten eine deutlich höhere Prävalenz für Hypertonie und präoperativ eine schlechtere Nierenfunktion als die Nicht-Diabetiker. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen Diabetikern mit und ohne Metformintherapie hinsichtlich klinischer Parameter.

Insgesamt hatten 112 der Patienten einen Progress des Nierenzellkarzinoms, 82 verstarben im untersuchten Zeitraum. 479 Patienten hatten ein akutes postoperatives Nierenversagen und 337 Patienten ein 9-15 Monate später neu aufgetretenes chronisches Nierenversagen  $\geq$  Stadium 3.

In den Regressionsanalysen zeigten sich das Alter ( $<65$  vs.  $\geq 65$ ), das Tumor-Grading ( $\geq G3$ ), das Tumorstadium ( $\geq 3$ ) und der Lymphknotenstatus (pN0 vs. pN1-2) sowie der Resektionsstatus (R0 vs. R1-2) als unabhängige Einflussfaktoren auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben. Ebenso war das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie mit einem reduzierten Gesamtüberleben assoziiert. Für eine Therapie mit Metformin konnte kein Einfluss auf die onkologischen Ergebnisse der Patienten mit lokalisierten Nierenzellkarzinomen nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der funktionellen Ergebnisse ergeben die Regressionsanalysen eine signifikante Risikoerhöhungen für ein perioperatives akutes Nierenversagen oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion für folgende Parameter: Radikale vs. partielle Nephrektomie, Diabetes mellitus, Tumorstadium (pT1-2 vs. pT3-4) und eine klarzellige Histologie des Nierenzellkarzinoms.

Metformin hatte keinen signifikanten Einfluss auf die untersuchten Endpunkte. Lediglich in der univariaten Analyse zeigte sich eine Risikoreduktion für das Auftreten eines akuten Nierenversagens.

Zusammenfassend zeigte diese Studie keinen Einfluss einer Metformintherapie auf die onkologischen oder funktionellen Ergebnisse nach operativer Therapie des lokalisierten Nierenzellkarzinoms.

Limitation der Studie sind die retrospektive Datenerhebung ebenso wie die geringe Zahl an Diabetikern und somit Patienten unter Metformintherapie. Ebenso lagen keine Daten zur Dauer der Metformintherapie vor und nach der Operation vor.

Die erhobenen Daten sprechen gegen einen Einfluss der Therapie mit Metformin auf die onkologischen und funktionellen Ergebnisse von Patienten mit lokalisierten Nierenzellkarzinomen. Angesichts der Limitationen unserer Studie sind jedoch weitere Untersuchungen an größeren und prospektiv erfassten Kohorten notwendig.