

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Nutzung von komplementären Therapien und unterstützende Maßnahmen von
Patienten mit malignen Gliomen im klinischen Alltag

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Isabell Bartz
aus Idar-Oberstein

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

06. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6	
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8	
TABELLENVERZEICHNIS	9	
1	EINLEITUNG	11
2	LITERATURDISKUSSION	13
2.1	Gliome	13
2.1.1	Epidemiologie	13
2.1.2	Klassifizierung	14
2.1.2.1	Anaplastische Astrozytome (WHO-Grad III)	16
2.1.2.2	Anaplastische Oligodendrogliome (WHO-Grad III)	16
2.1.2.3	Glioblastome (WHO-Grad IV)	16
2.2	Behandlung von Gliomen	17
2.2.1	Klinisch-neurologische Symptomatik	17
2.2.2	Bildgebende Diagnostik	17
2.2.3	Therapieverfahren	18
2.2.3.1	Operative Therapie von GB	18
2.2.3.2	Strahlentherapie	19
2.2.3.3	Chemotherapie	20
2.2.3.4	Elektrische Wechselfeldtherapie (Optune)	21
2.2.3.5	Lokale Chemotherapie	21
2.2.3.6	Immuntherapie	22
2.3	Alternative und komplementäre Therapien	23
2.3.1	Studiendesigns, Phasen klinischer Studien und Gütekriterien	23
2.3.2	Definition „alternative Therapien“	25
2.3.3	Alternative und komplementäre Therapien	26
2.3.3.1	Naturprodukte, Kräuter und andere frei verkäufliche Nahrungsergänzungsmittel	26
2.3.3.2	Zweckentfremdete verschreibungspflichtige Medikamente	30

2.3.3.3	Übungen und Techniken für Körper und Geist.....	35
2.3.3.4	Andere komplementärmedizinische Richtungen.....	36
2.4	Gliompatienten im Alltag.....	37
2.4.1	Psychozoziale Belastungen.....	37
2.4.2	Begriffsdefinition „supportive care“.....	37
2.4.3	Begriffsdefinition „quality of life“.....	38
2.4.4	Informationsbedarf.....	39
2.5	Ableitung der Fragestellungen.....	40
3	MATERIAL UND METHODEN.....	41
3.1	Studiendesign, Studienpopulation und Durchführung der Studie.....	41
3.1.1	Ethische Grundlagen.....	41
3.1.2	Studienentwicklung.....	41
3.1.3	Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien.....	43
3.1.4	Neuroonkologische Sprechstunde.....	43
3.1.5	Datenerhebung.....	43
3.2	Statistische Auswertung.....	45
4	ERGEBNISSE.....	48
4.1	Studienteilnehmer und -ablehner.....	48
4.2	Soziodemographische Daten.....	49
4.2.1	Alter und Geschlecht.....	49
4.2.2	Diagnose.....	49
4.3	Auswertung der Multiple Choice Fragen.....	51
4.3.1	Molekularpathologische Kenntnisse.....	51
4.3.2	Informationsbeschaffung.....	51
4.3.3	Eigentherapieversuche.....	52
4.3.4	Informationsbedarf.....	53
4.3.5	Zweitmeinung.....	54
4.3.6	Aktuelle Studien.....	55
4.4	Logistische Regressionsanalyse.....	56
4.4.1	Untersuchung zum Einfluss des Geschlechts.....	56

4.4.2	Untersuchung zum Einfluss der Diagnose	57
4.4.3	Untersuchung zum Einfluss des Alters.....	58
5	DISKUSSION	60
5.1	Anwendung von CAM	60
5.1.1	Zusammenhang zwischen CAM und soziodemographischen Daten ...	62
5.1.2	Kommunikation und Informationsbedarf.....	63
5.2	Informationsbedarf	66
5.3	Klinische Studien.....	68
5.4	Zweitmeinung.....	69
5.5	Diskussion von Patientenkollektiv und Studiendesign.....	70
6	ZUSAMMENFASSUNG	72
7	LITERATURVERZEICHNIS	74
8	ANHANG	88
8.1	Fragebogen.....	88
	DANKSAGUNG	90
	LEBENS LAUF	91

Abkürzungsverzeichnis

AA	Anaplastisches Astrozytom
AO	Anaplastisches Oligodendrogliom
AT	Alternative Therapien
ATRX	α -thalassemia mental retardation X-linked
AT-II-R	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
5 – ALA	5-Aminolävulinsäure
BBB	Blut-Hirn-Schranke (Blood-Brain-Barrier)
BS	Boswellia serrata
CAM	Komplementäre Therapien
CAR	Chimeric Antigen Rezeptor
CED	Konvektionsverstärkte Abgabe (Convection Enhanced Delivery)
CBD	Cannabidiol
CCNU	Lomustin (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea/CCNU)
DIPG	Diffuses intrinsisches Brückengliom
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
GB	Glioblastom
Gy	Gray
HCMV	Humanes Cytomegalievirus
HGG	high-grade gliomas (Gliome WHO Grad III + IV)
HRQoL	Health-Related Quality of Life
IMBEI	Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase

LGG	low-grade gliomas (Gliome WHO Grad I + II)
MET	Metformin
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
ML	Monolaurin
MPFS	median progression-free survival/mittleres progressionsfreies Überleben
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Median survival/mittleres Überleben
NCCIH	National Center for Complementary and Integrative Health Care
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEDD4	E3 Ubiquitin Ligase
OR	Odds Ratio
OS	overall survival/Gesamtüberleben
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky Performance Status
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression-free survival/progressionsfreies Überleben
PSK	Polysaccharid-K
VPA	Valproat
WHO	World Health Organization/ Weltgesundheitsorganisation
UCT	Universitäres Zentrum für Tumorerkrankungen
NSAR	nichtsteroidalen Antirheumatika
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
THC	Tetrahydrocannabinol
TMZ	Temozolomid

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Entwicklung der Testinstrumente.....	42
<i>Abbildung 2:</i> Flussdiagramm der Befragungsteilnehmer	48
<i>Abbildung 3:</i> Boxplot für die Verteilung von Geschlecht und Alter.....	49
<i>Abbildung 4:</i> Kreisdiagramm der Diagnosehäufigkeiten	50
<i>Abbildung 5:</i> Säulendiagramm molekularpathologische Kenntnisse	51
<i>Abbildung 6:</i> Säulendiagramm Informationsbeschaffung	52
<i>Abbildung 7:</i> Säulendiagramm Informationsquelle für aktuelle Studien.....	55
<i>Abbildung 8:</i> Säulendiagramm zur Teilnahmebereitschaft an aktuellen Studien	55
<i>Abbildung 9:</i> Zusammenhang zwischen Informationsbedarf nach CAM und Geschlecht.....	57
<i>Abbildung 10:</i> Zusammenhang zwischen Informationsbedarf nach CAM und Diagnose.....	58
<i>Abbildung 11:</i> Zusammenhang zwischen Informationsbedarf nach CAM und Alter ..	59

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Häufigkeit und Überlebensraten 2 und 5 Jahre nach Diagnose eines primären Hirntumors modifiziert nach [14]	14
<i>Tabelle 2:</i> WHO-Klassifikation der häufigsten Gliome modifiziert nach [16].....	15
<i>Tabelle 3:</i> Überblick über die im Fragebogen gestellten Fragen	42
<i>Tabelle 4:</i> Einteilung der Diagnosen nach Prognose.....	46
<i>Tabelle 5:</i> Häufigkeiten der Eigentherapieversuche	53
<i>Tabelle 6:</i> Häufigkeiten des Informationsbedarfs	54
<i>Tabelle 7:</i> Häufigkeiten von Zweitmeinungen.....	54
<i>Tabelle 8:</i> Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten.....	56
<i>Tabelle 9:</i> Modellzusammenfassung	56
<i>Tabelle 10:</i> Darstellung der signifikanten Variablen mit p-Wert und Odds Ratio	59

Anmerkung:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit nur die männliche Form verwendet. Die weibliche Form ist dabei stets gleichermaßen mit eingeschlossen.

1 Einleitung

Primäre maligne Hirntumore sind im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen, wie beispielsweise dem Mamma- oder Lungenkarzinom, relativ selten: Nach dem epidemiologischen Krebsregister des Robert-Koch-Instituts sind von jährlich 480 000 neuen Tumorerkrankungen in Deutschland 7 040 Männer und Frauen im Jahr 2014 an primären malignen Hirntumoren erkrankt [1]. Insgesamt ist das Glioblastom (GB), das vor allem im Erwachsenenalter auftritt, der dritthäufigste aller ZNS-Tumore und der häufigste der malignen Hirntumoren [2].

Die derzeitige Standardtherapie, die an eine Operation anschließt, verläuft seit 2005 gemäß dem Stupp-Protokoll und besteht aus einer Radiochemotherapie mit dem alkylierenden Zytostatikum Temozolomid (TMZ) [3]. Trotz einer geringen Verbesserung des Gesamtüberlebens durch diese Therapie beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnose für Patienten mit GB nur 5,6% [2, 3]. Neben den neurologischen Defiziten und kognitiven Beeinträchtigungen, die durch die Lokalisation des Tumors im zentralen Nervensystem bedingt sind, leiden die Patienten auch unter den Nebenwirkungen der aggressiven Therapien [4]. Diese Beeinträchtigungen müssen aber aufgrund einer mangelnden kurativen oder weniger toxischen Therapie zur Lebensverlängerung von Patienten toleriert werden.

In Anbetracht dieser besonderen Belastung haben sowohl Patienten als auch Angehörige ein hohes Bedürfnis, sich selbst aktiv an der Behandlung und der Gesundheitsförderung zu beteiligen [5]. Konfrontiert mit einer schnell voranschreitenden Erkrankung und einer Standardtherapie, die keine Heilung bringen kann, suchen viele Patienten mit primären malignen Hirntumoren nach Möglichkeiten in der Komplementärmedizin [6, 7]. Darunter versteht man eine Vielzahl von Naturprodukten, Medikamenten und Übungen für Körper und Geist, die neben der Standardtherapie angewendet werden können [8]. Durch eventuelle potentielle Gefahren und Wechselwirkungen jener Therapien ist es wichtig, dass die Patienten bei der Ausübung komplementärer Therapien (CAM) so gut wie möglich unterstützt und informiert werden.

Ziel der Studie ist es daher herauszufinden, wie viele Patienten mit malignen Gliomen CAM anwenden. Außerdem soll das Interesse nach CAM in Bezug auf

soziodemographische Daten untersucht werden. Weiterhin werden Unterstützungs- und Informationsbedarf der Patienten erfasst. Das Besondere hierbei ist, dass die Patienten nicht prospektiv selektioniert und in eine Studie eingeschlossen wurden, sondern während ihres geplanten Termins in der UCT Sprechstunde (**U**niversitäres **C**entrum für **T**umorerkrankungen) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz auf freiwilliger Basis prospektiv anonym im Rahmen einer Qualitätssicherung befragt wurden. Sie befinden sich also in einer alltäglichen Situation und spiegeln somit die Gesamtheit der Patienten mit malignen Gliomen im klinischen Alltag optimal wieder. Damit sollen diese Themen zukünftig bedarfsgerecht in die Sprechstunde mit einbezogen werden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Gliome

Gliome machen 27% aller primären Hirntumore und 80% aller malignen, hirneigenen Tumore aus. Neben den Meningeomen (36,4%) sind sie somit die am zweithäufigsten diagnostizierte Tumorerkrankung des zentralen Nervensystems [9]. Als Risikofaktor für die Entstehung von Gliomen gelten ionisierende Strahlung und bestimmte genetische Risikofaktoren (wie z.B. die Mutation des Tumorsuppressorgens TP-53 i.R. des Li-Fraumeni-Syndroms) sowie prädisponierende Veränderungen des Genoms [10].

Durch die World Health Organization (WHO) erfolgte 2016 eine Revision der Klassifikation von Hirntumoren, in der die Gliome nun nicht wie bisher nur histologisch, sondern vermehrt aufgrund ihrer molekularen Eigenschaften eingeteilt werden [11]. Entsprechend ihrer Malignität werden die Tumore in vier Grade unterteilt. Da die meisten befragten Patienten der neuroonkologischen Sprechstunde an höhergradigen Gliomen (high-grade glioma, HGG) erkrankt sind, wird auf diese im Folgenden besonders eingegangen.

2.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz von primären Hirntumoren beträgt ca. 21/100 000 pro Jahr [12]. Insgesamt sind Frauen (57,9%) häufiger betroffen als Männer (42,1%). Das Durchschnittsalter bei der Diagnose beträgt 59 Jahre [13].

Unter den Gliomen tritt am häufigsten das GB (55,1%) auf. Am zweithäufigsten treten andere Astrozytome auf (19,9%). Es folgen Ependymome (6,9%), Oligodendrogliome (5,9%) und Oligoastrozytome (3,2%) [9]. Bei den Gliomen sind Männer häufiger betroffen als Frauen [13]. Die 2- und 5-Jahresüberlebensraten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Häufigkeit und Überlebensraten 2 und 5 Jahre nach Diagnose eines primären Hirntumors modifiziert nach [14]

Tumor	Häufigkeit (% der Hirntumoren)	2-Jahres Überleben (%)	5-Jahres Überleben (%)
<i>Pilozytisches Astrozytom (WHO-Grad I)</i>	1,5	97	94
<i>Diffuses Astrozytom (WHO-Grad II)</i>	2,8	61	47
<i>Anaplastisches Astrozytom (WHO-Grad III)</i>	1,7	42	26
<i>Anaplastisches Oligodendrogliom (WHO-Grad III)</i>	0,5	67	49
<i>Glioblastom (WHO-Grad IV)</i>	15,8	14	5

2.1.2 Klassifizierung

Gliome sind benannt nach den Gliazellen, von denen sie sich ableiten. Entsprechend der verschiedenen Gliazellarten unterteilt man die Gliome in Astrozytome, Glioblastome, Oligodendrogliome und Ependymome [15]. Durch die neue WHO-Klassifikation unter Berücksichtigung der molekularpathologischen Basis der Tumorentitäten ist es möglich, diese zukünftig noch genauer zu differenzieren und den individuellen klinischen Verlauf besser prognostizieren zu können [11, 16, 17].

Ein wichtiger prognostischer Biomarker zur Einteilung der Gliome ist der Nachweis von Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenasen 1 oder 2 (IDH1/2) [16]. Die IDH ist ein Enzym des Citratzyklus. Durch eine Gain of Function-Mutation dieses Enzyms wird die Substrataffinität verändert und ein Onkogen entsteht [18]. Die IDH 1/2 – Mutationen gehen mit einem längeren progressionsfreien Überleben (PFS) und längerem Gesamtüberleben (OS) einher [17]. Als weiterer Marker gilt der Verlust des genetischen Materials auf dem kurzen (1p) und dem langen Arm (19q) von Chromosomen im Tumorgewebe, 1p/19q-Kodeletion genannt [19]. Weiterhin wird untersucht, ob der Transkriptionsregulator α -thalassemia mental retardation X-linked (ATRX) durch eine Mutation funktionsunfähig ist [20]. Inaktivierende Mutationen dieses Gens führen u.a. zu einer erhöhten Telomerase Aktivität, weshalb sich die Tumorzellen häufiger teilen können [20].

Nach diesen Kriterien lassen sich drei große Gruppen einteilen, die unterschiedliche Therapien erfordern [16]:

- Gliome mit IDH 1/2-Mutation und 1p/19q-Kodeletion
- Gliome mit IDH 1/2-Mutation ohne 1p/19q-Kodeletion
- Gliome ohne IDH 1/2-Mutation

Ein weiterer wichtiger prädikativer Biomarker, wenn auch kein Bestandteil der WHO-Klassifikation von 2016, ist die Bestimmung der Methylierung der Promotorregion des Gens für die an der DNA-Reparatur beteiligten O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) [18]. Patienten, die das Reparaturenzym nicht bilden können, haben einen höheren Nutzen von einer Chemotherapie mit TMZ, da die MGMT die Alkylierung am O6-Guanin wieder rückgängig machen kann und somit den Zelltod verhindert [18].

Gliome, die dem WHO-Grad I und II zugeordnet sind, bezeichnet man als „niedergradige Gliome“ (low-grade glioma/LGG). Gliome, die hingegen dem WHO-Grad III oder IV zugeordnet werden, bezeichnet man als „höhergradige Gliome“ (high grade glioma/HGG) [3, 6] .

Gliome des WHO-Grad I treten nur selten im Erwachsenenalter auf und sind theoretisch durch chirurgische Verfahren heilbar, wenn eine Kompletresektion erreicht wird. Gliome des WHO-Grad II hingegen können im klinischen Verlauf sehr unterschiedlich sein und gegebenenfalls sekundär malignisieren [16].

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der häufigsten Gliome modifiziert nach [16]

	WHO-I	WHO-II	WHO-III	WHO-IV
Astrozytäre Tumoren	Pilozytisches Astrozytom	Diffuses Astrozytom	Anaplastisches Astrozytom	Glioblastom
Oligodendrogliale Tumoren		Oligodendrogliom	Anaplastisches Oligodendrogliom	
Ependymale Tumoren		Ependymom	Anaplastisches Ependymom	
Oligodendrogliale/astrozytäre Mischtumoren			Anaplastisches Oligoastrozytom*	

*fällt in der neuen WHO-Klassifikation von 2016 weg, da hier eine molekulare Zuordnung entweder zu oligodendroglialen (LOH 1p19q) oder astrozytären (kein LOH 1p19q) Gliomen erfolgt

2.1.2.1 Anaplastische Astrozytome (WHO-Grad III)

Das anaplastische Astrozytom (AA) tritt mit einem Durchschnittsalter von 41 Jahren relativ früh auf [21]. Das AA ist diffus wachsend und hat eine erhöhte Proliferationstendenz, sowie Kernpolymorphie und Einzelzellnekrosen aufzuweisen. Es kann sich mit teilweise schwer zu bestimmendem Übergang zum GB entwickeln [16]. Es gibt keinen molekularen Marker, der spezifisch für das AA ist, wenn auch der ATRX-Verlust am häufigsten ist (>70%) [21].

2.1.2.2 Anaplastische Oligodendrogliome (WHO-Grad III)

Das anaplastische Oligodendrogliom (AO) tritt mit einem Durchschnittsalter von 49-50 Jahren auf [16]. Auch das AO weist deutliche Zeichen der Malignität, wie Entdifferenzierung der Zellen, Kernpolymorphie, erhöhte Proliferationsrate und Zelldichte sowie gelegentliche Kapillarproliferate und Einzelzellnekrosen auf [16]. Das AO findet man vor allem im Frontallappen. Molekular ist das AO durch IDH-Mutation und 1p/19Q-Kodeletion charakterisiert [19, 22], wodurch deren Prognose gegenüber dem AA deutlich günstiger ist.

2.1.2.3 Glioblastome (WHO-Grad IV)

Das GB tritt bevorzugt zwischen dem 53. und dem 62. Lebensjahr auf und ist der häufigste maligne Tumor des zentralen Nervensystems [16]. Histopathologisch sind sehr ausgeprägte Zellpolymorphien sowie zentrale Tumorgewebsnekrosen, Gefäßproliferationen und diffuses Wachstum in das angrenzende Hirnparenchym auffällig [16]. Es tritt bevorzugt in den Großhirnhemisphären und im Balken auf [16]. Mutationen der IDH-1 und -2- Gene sind sehr häufig bei Grad II und Grad III Tumoren, jedoch nur bei 15% der GB [18]. Fehlt eine Mutation der IDH-Gene, bezeichnet man diese Tumore als IDH-Wildtyp [16]. Die Wahrscheinlichkeit für ein inaktiviertes, methyliertes MGMT-Gen liegt für GB bei 45% [18].

2.2 Behandlung von Gliomen

Die Behandlungsentscheidung und Wahl der Therapie hängt bei Gliomen von mehreren individuellen Faktoren ab. Generell sollten bei der Therapieentscheidung der Allgemeinzustand, das Alter des Patienten und der neurologische Zustand berücksichtigt werden [14]. Trotz stetiger Weiterentwicklung der Therapien, können die malignen hirneigenen Tumore aufgrund ihrer hohen Rezidivneigung nicht kurativ behandelt werden [23].

2.2.1 Klinisch-neurologische Symptomatik

Da sich GB auch innerhalb weniger Wochen entwickeln können, spielt die Früherkennung bei Gliomen keine Rolle [14]. Unspezifische Symptome wie Konzentrationsstörungen, Vergesslichkeit, Gereiztheit oder Antriebslosigkeit erschweren und verzögern die Diagnostik, im Gegensatz zu fokalen Defiziten wie Paresen oder Hemianopsien [16]. Die am häufigsten auftretenden Symptome bei Gliompatienten sind kognitive Störungen, epileptische Anfälle und Kopfschmerzen [16]. Viele Symptome werden durch die Raumforderung des Tumors und den damit verbundenen steigenden intrakraniellen Druck ausgelöst. Es kommt unter anderem zu mentalen Veränderungen (52%), Papillenödem (52%), Hemiparese (43%) und Erbrechen (32%) [16]. Die Art der fokalen neurologischen Symptome ist abhängig von der Lokalisation des Tumors [16, 24].

2.2.2 Bildgebende Diagnostik

Die Bildgebung der Wahl ist bei Gliompatienten das Magnetresonanztomogramm (MRT) mit Kontrastmittel (z.B. 0,1 mmol/kg Gadolinium-DTPA) [14]. Weitere bildgebende Verfahren wie Perfusionsmessung, Diffusionsmessung, funktionelle MRT, MRT-Spektroskopie, DTI-Fibre-Tracking oder die Positronen-Emissions-Spektroskopie (PET) kommen im Rahmen der perioperativen Planung bei entsprechenden Fragestellungen ebenfalls zum Einsatz [25]. Um den Krankheitsverlauf bestmöglich beurteilen zu können, sollten bei den Nachsorgeuntersuchungen die Sequenzen und die Schichtführung der Voraufnahmen berücksichtigt werden [16].

2.2.3 Therapieverfahren

Neben der bildgebenden Diagnostik und Anamneseerhebung sind die klinisch-internistischen Untersuchungen, in deren Rahmen auch die Operabilität beurteilt wird und die neurologischen Untersuchungen, um Art und Ausmaß neurologischer Defizite zu bestimmen, von großer Wichtigkeit. Um ein auf den Patienten abgestimmtes Therapieziel zu definieren und die dazu passenden Therapiepläne zu erstellen, sollte der Funktionsstand mittels des Karnofsky-Performance-Status (KPS) erfasst werden [14]. Der KPS umfasst 11 Level zwischen 100 (gesund) und 0 (tot). Mit der Skala werden Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung der Patienten bewertet [26]. Der KPS dient nicht nur der Einschätzung von Prognose und Aktivität, sondern auch der Entwicklung einer dem Tumorstadium angepassten Therapie [26]. Weiterhin wird der ECOG (Eastern Co-operative Oncology Group) Performance Status mit sechs Punkten verwendet, um Progress und Prognose der Erkrankung zu beurteilen [27]. Im Folgenden werden die Therapieoptionen Operation, Chemotherapie, Radiotherapie und die elektrische Wechselfeldtherapie vorgestellt, da die in der Sprechstunde befragten Patienten sich in diesen Therapien befanden oder sie abgeschlossen hatten.

2.2.3.1 Operative Therapie von GB

Die vollständige Resektion (gross total resection, GTR) der kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteile ist bei Gliomen die angestrebte Initialtherapie mit deren Hilfe die Prognose der Patienten deutlich verbessert werden kann [16]. Die vorrangigen Ziele hierbei sind die Reduktion der Tumorzellmasse und ggf. des intrakraniellen Drucks sowie die Gewinnung von Zellen zur histo- und molekularpathologischen Untersuchung. Häufig kann dadurch auch eine Verbesserung der neurologischen Defizite erzielt werden [16]. Das Operationsrisiko ist sehr individuell und u. A. abhängig von Größe und Lage des Tumors [14], sowie Alter und Komorbiditäten des Patienten. Die Komplikationen reichen von allgemeinen Risiken wie Blutungen, Wundheilungsstörungen und kosmetisch unbefriedigenden Narben bis hin zu neurologischen Ausfällen (z.B. Lähmungen, kognitive Störungen, Doppelbilder) [14]. Gliomzellen infiltrieren das umgebende Hirnparenchym, weshalb eine Operation mit mikroskopisch vollständig tumorfreien Rändern (R0) bei malignen Gliomen im Regelfall nicht möglich ist [28]. Mittels der fluoreszenzgestützten Resektion unter Zuhilfenahme von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) konnte die Häufigkeit kompletter Resektionen gesteigert werden [29]. 5-ALA reichert sich in Tumorzellen stärker an als

in gesunden Zellen und wird dort zu fluoreszierendem Protoporphyrin IX umgesetzt [29]. Dieses wiederum kann durch UV-Licht (durch das Operationsmikroskop) zu lachsfarbener Fluoreszenz angeregt werden, was die Tumorresektion erleichtert, da das umliegende Gewebe bläulich unter der entsprechenden Wellenlänge bleibt und nicht lachsfarben fluoresziert. Besteht ein hohes OP-Risiko durch eine ungünstige Tumorlokalisierung oder einen schlechten Allgemeinzustand des Patienten, ist ggf. eine Teilresektion oder eine navigierte oder stereotaktische Biopsie indiziert, um die histologische Diagnose und molekulare Analyse durchzuführen [14]. Anschließend an die histo- und molekularpathologische Diagnose kann nach der Operation die weitere Behandlung als Radio- und/oder Chemotherapie erfolgen.

2.2.3.2 Strahlentherapie

Durch die adjuvante Strahlentherapie kann bei Hirntumorpatienten eine Verbesserung des Überlebens erreicht werden [30]. Die Anwendung der Strahlentherapie richtet sich nach der WHO-Klassifikation des Tumors, Alter des Patienten, Karnofsky-Index und Radikalität der Operation [14]. Das Zielvolumen der Bestrahlung wird nach der Beurteilung der prä- und postoperativen Schnittbilddiagnostik (nativ und mit Kontrastmittel) festgelegt [14]. Dabei soll ein Sicherheitssaum zur Tumorregion von 0,5-2 cm eingehalten werden [14]. Um exakte Patientenlagerung und gezielte Tumorbestrahlung zu ermöglichen ist ein Bestrahlungsplanungs-CT nötig, wozu speziell angepasste Gesichtsmasken verwendet werden [14].

Die Standard Strahlendosis beträgt 60 Gray (Gy) für GB, die in 30-33 Sitzungen als Einzeldosen von 1,8-2 Gy abgegeben wird [28]. Die Strahlentherapie hat viele Nebenwirkungen, so findet man bei 3-24% der Patienten in Abhängigkeit von der Strahlendosis Nekrosen [23]. Auch Pseudoprogessionen können auftreten, die Inzidenz hierfür liegt bei 5,5-31% [23]. Trotz der modernen Bildgebung ist es nicht immer möglich zwischen therapieassoziierten Veränderungen und Tumorrezidiven zu differenzieren, so dass dies durch eine weitere bildgebende Kontrolle in kurzem Zeitabstand konfirmiert werden muss [23]. Weiterhin kann die Strahlentherapie kognitive Defizite in den Bereichen Lern- und Aufmerksamkeitsspanne und Kurz- und Langzeitgedächtnis zur Folge haben und bereits bestehende neurologische Symptome verschlimmern [25].

2.2.3.3 Chemotherapie

Die Wahl des Chemotherapeutikums ist abhängig von der Art des Tumors und dem Zeitpunkt der Therapie (Primärtherapie oder Rezidivtherapie).

Seit 2005 ist der Standard in der Behandlung von GB die kombinierte Radiochemotherapie mit dem alkylierenden Zytostatikum TMZ. Mit dieser Therapie konnte das mittlere Überleben (MS) von 12,1 Monaten (Operation + alleinige Radiotherapie) auf 14,6 Monate (Operation + Radiotherapie + TMZ) verbessert werden [3]. TMZ schädigt die Doppelhelix der DNA durch Einbauen von Alkylgruppen, was zur Apoptose der Tumorzelle führt. Bei GB mit einer Methylierung des Genpromotors des Gens für MGMT zeigt sich ein besseres Ansprechen auf TMZ, da das DNA-Reparaturenzym MGMT nicht gebildet werden kann [31, 32].

Das Standardprotokoll umfasst einen Zyklus von 28 Tagen, es werden an Tag 1-5 150–200 mg/m² KOF TMZ oral eingenommen [3]. Danach erfolgt eine Pause von 23 Tagen nach denen der nächste Zyklus beginnt. Die Behandlung mit TMZ erfasst 6 Zyklen, während denen wöchentlich Blut abgenommen wird [14]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastro-intestinale Beschwerden und Myelosuppression [14]. Seltene Nebenwirkungen sind schwere Leberschäden und die TMZ-induzierte Alveolitis, bei Verdacht sollte hier die Medikamenteneinnahme unterbrochen werden [14]. Neben der gepulsten Chemotherapie gibt es auch die metronomische Chemotherapie. Um die Nebenwirkungen gering zu halten, wird dabei das Zytostatikum in niedriger Dosis, dafür aber kontinuierlich und über einen längeren Zeitraum verabreicht [33]. Bei Patienten mit neu diagnostiziertem GB und methyliertem MGMT Promotor konnte eine Verbesserung des medianen OS durch die Kombination von TMZ und CCNU gegenüber der Therapie mit TMZ alleine erzielt werden [34].

Ein weiteres mögliches Schema ist die Kombination der Substanzen CCNU (Lomustin), Procarbacin und Vincristin, PCV-Schema genannt. Dieses Schema wird beispielsweise bei oligodendroglialen Tumoren angewendet [35].

Ein anderes Medikament, das Gegenstand klinischer Untersuchungen geworden ist, ist der monoklonale Antikörper Bevacizumab (Avastin). Bevacizumab bindet an den endothelialen Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und hat somit eine antiangiogene Wirkung [36]. Avastin wird auch bei der Therapie von intrakraniellen Strahlennekrosen eingesetzt [37]. Nebenwirkungen von Bevacizumab

sind arterielle Hypertonie, Proteinurie, vaskuläre Komplikationen (u.a. Thrombembolien), gastrointestinale Perforationen und Wundheilungsstörungen [14]. Bevacizumab ist seit 2009 in den USA zugelassen und kommt in der Therapie von GB zum Einsatz [28]. In Deutschland werden die bei der Avastintherapie von GB-Rezidiven anfallende Kosten nur nach vorheriger Genehmigung (Einzelfallprüfung) von den Krankenkassen übernommen. Der zurückhaltende Einsatz von Bevacizumab gründet sich auf mehreren Studien, die trotz hoher Therapiekosten keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens feststellen konnten [38, 39].

2.2.3.4 Elektrische Wechselfeldtherapie (Optune)

Als nicht operative und nicht medikamentöse Therapie gilt die sogenannte elektrische Wechselfeldtherapie (TTF=Tumor Treating Fields). Das von der Firma Novocure entwickelte System Optune besteht aus Keramikplättchen, die mittels Pflaster auf die rasierte Kopfhaut angebracht werden. Darüber werden elektrische Wechselfelder mit einer Frequenz von 200 kHz erzeugt, welche die Zellteilung während der Metaphase durch eine Verhinderung des Aufbaus des Spindelapparates unterbrechen [28, 40-42]. Gesunde Hirnzellen teilen sich nicht und werden somit nicht beschädigt [43]. In Deutschland ist Optune für Patienten mit GB, die bereits einer Operation und einer kombinierten Radiochemotherapie mit TMZ unterzogen wurden, zugelassen [44]. In einer klinischen Studie von 2015 konnte gezeigt werden, dass unter der Therapie von Optune in Kombination mit TMZ das mittlere progressionsfreie Überleben (MPFS) verbessert werden konnte [45]. Patienten die nur TMZ einnahmen lebten im Durchschnitt nur 4 Monate progressionsfrei während Patienten die zusätzlich die Therapie mit Optune durchführten 7,1 Monate progressionsfrei lebten. Zusätzlich konnte auch eine Verbesserung der Lebensqualität bei geringer Toxizität erzielt werden [45]. Allerdings ist auch zu nennen, dass mit dieser neuen Therapie eine Steigerung der Behandlungskosten von 185.476 Euro/Patient bzw. etwa 20.000 Euro pro Behandlungsmonat einhergeht [46].

2.2.3.5 Lokale Chemotherapie

Ein Grund für die mangelnde Effektivität der Chemotherapeutika bei malignen Gliomen resultiert aus dem Unvermögen vieler Moleküle die Blut-Hirn-Schranke (BBB) zu passieren. Um trotzdem eine Behandlung mit Therapeutika zu ermöglichen, deren Durchlässigkeit durch die BBB begrenzt ist oder deren systemische Wirkung aufgrund

hoher Toxizität nicht erwünscht ist, wurden lokale Verfahren zum Einbringen von Chemotherapeutika entwickelt. Ein Ansatz zur lokalen Arzneimittelabgabe ist die konvektionsverstärkte Abgabe (CED), eine neurochirurgische Technik bei der ein Druckgradient an der Spitze eines Katheters erzeugt wird, um Therapeutika direkt in die Interstitien des zentralen Nervensystems abzugeben [47]. Dabei werden zwei oder mehrere Katheter stereotaktisch über ein Bohrloch eingebracht. Trotz vieler Innovationen seit den 1990er Jahren waren klinische Studien mit CED weitestgehend erfolglos und zeigten technische Mängel auf, die behoben werden müssen um CED erfolgreich anwenden zu können [47, 48].

Eine weitere Möglichkeit der lokalen Chemotherapie bildet die Behandlung mit Carmustin-Wafern. Dabei handelt es sich um Polymerimplantate, die nach der Resektion intraoperativ in den entstandenen Hohlraum eingelegt werden und über eine Dauer von zwei Wochen das alkylierende Zytostatikum Carmustin abgeben. Diese Technik wurde zusammen mit Standardtherapie in diversen klinischen Studien getestet und konnte im Vergleich zur alleinigen Anwendung von TMZ oder Carmustin-Wafern einen Überlebensvorteil von 3 bis 4 Monaten verschaffen [49]

2.2.3.6 Immuntherapie

Die Immuntherapie ist ein verhältnismäßig neuer Therapieansatz und steht aktuell im Fokus vieler klinischer und experimenteller Studien [28]. Ein Beispiel ist die Therapie mit Chimeric Antigen Rezeptor Zellen (CAR-Zellen). In der aktuell im Uniklinikum Frankfurt laufenden CAR2BRAIN-Studie soll bei 30 Patienten während der Operation eine Injektion mit modifizierten, CAR-tragenden natürlichen Killerzellen stattfinden. Diese Zellen sollen das tumorassoziierte Antigen HER2 erkennen und die Zerstörung der Tumorzellen einleiten [50]. Da Immuntherapien aber aktuell nicht zu den etablierten Behandlungen von Gliomen gehören, wird auf diese im Folgenden nicht besonders eingegangen.

2.3 Alternative und komplementäre Therapien

70% der Bevölkerung geben an, im letzten Jahrzehnt Gebrauch von der Alternativmedizin gemacht zu haben und auch der Wunsch nach mehr fachkundigen Informationen zu diesem Thema besteht bei vielen Patienten [51]. Besonders unter Tumorpatienten besteht ein großer Bedarf auf diesem Gebiet. Laut einer Umfrage von 2012 nutzen 40% aller Tumorpatienten alternative Therapien (AT) und CAM zusätzlich zur regulären Behandlung [52]. Dass auch die Tendenz steigend ist, konnte 2015 nachgewiesen werden. Hier gaben bereits 50% der Krebspatienten an CAM und AT zu nutzen [53].

Für die Behandlung von malignen Gliomen gibt es trotz Fortschritten noch keinen kurativen Therapieansatz. Die Standardtherapie ist invasiv und mit Nebenwirkungen verbunden. Es stellt sich also die Frage, ob Patienten mit HGG im Besonderen bereit sind etwas außerhalb der Standardtherapie zu testen und eine „Alternative“ suchen, mit oder auch ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt. Etwa 40% der HGG Patienten gaben 2010 in einer deutschen Studie an CAM zu nutzen [6].

Unter den Begriffen „alternativ“ und „komplementär“ verbergen sich verschiedene Bedeutungen und Therapien. Unklar sind allerdings die wissenschaftlichen Grenzen zwischen den Begriffen alternativ, komplementär und der konventionellen Behandlung. Daher scheint die Anwendung von AT und CAM im klinischen Alltag problematisch. Oft fehlt die Kommunikation zwischen den Medizinern und den übrigen Therapeuten, was zum Nachteil des Patienten geschieht [42].

2.3.1 Studiendesigns, Phasen klinischer Studien und Gütekriterien

Man unterteilt bei den Phasen von Studien zunächst in präklinische Studien und klinische Studien. Zu den präklinischen Studien zählen Laborstudien und Tierexperimente, in denen Wirksamkeit und Toxikologie von Medikamenten überprüft werden. Die klinischen Studien werden in 4 Phasen unterteilt. Zuerst wird in einer Phase-I-Studie das Medikament auf Sicherheit, Verträglichkeit, Aufnahme und Verteilung meist an gesunden Personen getestet. Darauf folgt eine Phase-II-Studie, in der die medizinische Wirksamkeit und die notwendige Dosis des Medikaments am Patienten geprüft werden. Aufgrund der Selektion von besonders gesunden Patienten und deren engmaschiger Betreuung, haben Phase I und Phase II Studien meist ein

positives Ergebnis. Letztendlich entscheidend für die Zulassung ist dann die Phase-III-Studie, die mit der größten Probandengruppe und längsten Studiendauer die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie belegt. Nach der Marktzulassung folgt schließlich noch eine Phase-IV-Studie zur Überprüfung der Wirkung und auch Nebenwirkungen in der klinischen Routine.

Studien lassen sich grob in epidemiologische Beobachtungsstudien und experimentelle Interventionsstudien einteilen [54]. Eine weitere Einteilung erfolgt zeitlich in prospektiv und retrospektiv. In retrospektiven Studien werden Daten aus der Vergangenheit dargestellt, in prospektiven Studien hingegen werden die Teilnehmer von der Gegenwart bis in die Zukunft verfolgt.

Zu den Beobachtungsstudien zählen [54]:

- empirische Querschnittsstudien (Bewertung einer Gruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt, klassischerweise retrospektiv)
- ökologische Studien (Vergleich von Gruppen oder Risikofaktoren in einem bestimmten geographischen Gebiet, klassischerweise retrospektiv)
- Fall-Kontroll-Studien (Studie mit 2 Gruppen, beispielsweise Gruppe der Erkrankten (Fall) und Gruppe der Gesunden (Kontrolle), klassischerweise retrospektiv)
- Kohortenstudien (Feststellen des Risikos einer Erkrankung durch Untersuchung von exponierten und nicht exponierten Personen; retrospektiv oder prospektiv)

Bei den Interventionsstudien unterscheidet man zwischen randomisierten und nicht-randomisierten sowie zwischen kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien. Bei einer randomisierten Studie werden die Patienten zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt. Kontrolliert bedeutet, dass die Ergebnisse der Studiengruppe mit einer Kontrollgruppe verglichen werden [54]. Studien können weiterhin verblindet werden. Bei doppelblinden Studien wissen weder Patient noch Arzt, wer das Studienmedikament und wer ein Placebo erhält [55].

Um die Qualität einer Studie beurteilen zu können, gibt es Gütekriterien. Man bewertet eine Studie nach ihrer Objektivität (Sind die Ergebnisse unabhängig von den

Durchführenden?), nach der Validität (Wie genau wurde die zu messende Größe untersucht?) und der Reliabilität (Sind die Ergebnisse zuverlässig und reproduzierbar?).

2.3.2 Definition „alternative Therapien“

Im Jahr 2000 veröffentlichte die WHO eine Definition, in der komplementäre/alternative und nicht konventionelle Therapien alle unter dem Begriff traditionelle oder volkstümliche Medizin zusammengefasst wurden [8]. Die WHO fasst darin alle Methoden zusammen, die aus dem Wissen und Können, den Theorien, dem Glauben und den Erfahrungen der verschiedenen Kulturen entstanden sind. Dabei spielt es keine Rolle, ob diese erklärbar sind oder nicht. Es gehören alle Praktiken dazu, die der Prävention, der Diagnose, der Verbesserung oder der Behandlung physischer und psychischer Krankheiten dienen. Die WHO weist allerdings auch darauf hin, dass ohne detaillierte Untersuchungen und Forschung die Nutzung der Pflanzen- und Kräuterheilkunde sowie der traditionellen Therapien bei ungeeignetem oder dilettantischem Gebrauch schädlich sein kann [8].

Eine Überarbeitung erfolgte 2012 durch eine Arbeitsgruppe in Zürich unter dem Versuch eine europaweit anerkannte Definition zu entwickeln [56]. Dazu wurde als Grundlage die WHO-Definition bearbeitet. Darin werden AT und CAM, die von europäischen Bürgern genutzt werden, als eine Vielfalt an verschiedenen medizinischen Systemen und Therapien beschrieben. Diese beruhen auf dem Wissen, dem Können und der Übung aus vielen Theorien, Philosophien und Erfahrungen. Durch solche Praktiken soll die Gesundheit erhalten und verbessert werden. Auch physische und psychische Krankheiten sollen mit diesen Therapien unterstützend und präventiv therapiert werden. Ergänzt wurde die neue Definition noch um den Zusatz, dass AT und CAM hauptsächlich außerhalb des konventionellen Gesundheitssystems genutzt werden. In manchen Ländern allerdings sind spezifische AT und CAM bereits als Teil der konventionellen Behandlung akzeptiert [56].

In der Literatur sehr häufig verwendet ist die Definition des National Center for Complementary and Integrative Health Care (NCCIH) [57]. Hier werden die Begriffe komplementär und alternativ voneinander getrennt: Wenn eine nicht zur Standardbehandlung gehörende Praxis zusammen mit der Schulmedizin angewendet

wird, wird sie als "komplementär" angesehen, wenn anstelle der konventionellen Medizin eine andere Praxis verwendet wird, gilt dies als "Alternative".

2.3.3 Alternative und komplementäre Therapien

Die AT und CAM lassen sich grob in vier große Bereiche einteilen:

- 1) Naturprodukte, Kräuter und andere frei verkäufliche Nahrungsergänzungsmittel
- 2) Zweckentfremdete verschreibungspflichtige Medikamente
- 3) Übungen und Techniken für Körper und Geist
- 4) Andere komplementärmedizinische Richtungen

Im Folgenden werden die CAM und AT genannt, von denen in der Literatur beschrieben wird, dass sie von Gliompatienten angewendet werden.

2.3.3.1 Naturprodukte, Kräuter und andere frei verkäufliche Nahrungsergänzungsmittel

Für die medizinische Wirksamkeit von Pflanzen und Kräutern gibt es bisher nur wenig wissenschaftliche Evidenz. Da sie vom Patentierungsrecht ausgeschlossen sind [58], gibt es keine industriell finanzierten medizinische Studien, die sich mit dieser Thematik auseinandersetzen. Zudem ist es schwierig ein Studiendesign zu entwickeln, um die Substanzen zu testen. Die für eine Wirkung effektive Dosis und Toxizität sind häufig unbekannt. Des Weiteren ist oft nicht vollständig geklärt, wie genau die in Pflanzen und Kräutern vorhandenen Stoffe resorbiert werden und ob sie auch durch die Blut-Hirn-Schranke ins Tumorgebiet gelangen [59]. Aufgrund dieser mangelnden Informationslage kann die Einnahme von pflanzlichen und freiverkäuflichen Wirkstoffen auch viele Risiken mit sich bringen, zumal genauso wenig über mögliche Wechselwirkungen mit der konventionellen Behandlung bekannt ist [53].

Polysaccharid-K (Krestin, PSK)

Unter dem Polysaccharid-K versteht man ein Protein, welches, gebunden an ein Polysaccharid aus dem Pilz *Trametes versicolor*, isoliert wird. PSK genießt in Asien große Bekanntheit in der ergänzenden Krebstherapie [60, 61]. Es wird postuliert, dass PSK die Leukozytenaktivität durch Hochregulierung der Bildung von Zytokinen erhöht. In vitro wurde der Effekt von PSK auf verschiedene Tumorzelllinien untersucht [62]. Analysiert wurden der Einbau von Bromdesoxyuridin, die Zellzyklus- und Apoptoseaktivität sowie die Proliferation von peripheren Lymphozyten. Es konnte eine

Wachstumshemmung von 22-48% gemessen werden. Bei intraperitonealer und oraler Verabreichung von PSK in tumortragende Mausmodelle konnte eine erhöhte zytotoxische Aktivität sowie erhöhte T-Killer-Zellaktivität in Peritoneal-Exsudat-Zellen gemessen werden [63].

Eine Studie mit PSK in Bezug auf Gliompatienten wurde 1983 durchgeführt, allerdings mit methodischen Schwächen: Die Phase-II Studie war weder randomisiert, noch kontrolliert. Von den teilnehmenden 38 Gliompatienten lebten 18 nach drei Jahren, doch ohne Kontrollgruppe konnte hier kein Effekt nachgewiesen werden [64]. Für Lungen-, Kolorektal-, Magen- und Brustkrebs wurden positive Effekte in verschiedenen Phase I - III Studien beschrieben [60, 61, 65, 66]. In 15 von 17 präklinischen in vitro und in vivo Studien mit Lungenkarzinom wurden positive Effekte bezüglich der Immunmodulation und Immunüberwachung sowie ein tumorwachstumshemmender Effekt beschrieben [65]. Auch die mittlere und die ein-, zwei- und fünf-Jahres-Überlebensraten war in nicht-randomisierten, kontrollierten Studien verbessert [65]. Aus den Ergebnissen einer Metaanalyse von acht randomisierten, kontrollierten Studien bei Magenkarzinompatienten wird ein positiver Effekt durch zusätzliche Therapie mit PSK auf das Überleben nach vollständiger Resektion angenommen [66]. Um PSK in die Standardtherapie aufzunehmen fehlen allerdings randomisierte und kontrollierte Langzeitstudien, die die Wirksamkeit und die Risiken von PSK untersuchen.

Metabolische Therapie mit α -Liponsäure + Hydroxyzitronensäure

Nachdem die Kombination dieser beiden Substanzen in vivo erfolgreich war, folgte eine nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studie mit zehn Hirntumorpatienten [67]. Sechs Patienten hatten ein GB, die anderen vier Hirnmetastasen. Der molekularpathologische Status der Patienten ist nicht bekannt. Neben dem Stupp-Protokoll erhielten sechs der acht Patienten mit primärem Hirntumor zusätzlich α -Liponsäure, Hydroxyzitronensäure und Naltrexon in geringer Dosis [67]. α -Liponsäure ist ein starkes Antioxidans, Hydroxyzitronensäure ist ein Inhibitor der ATP-Citratlyase eines Enzyms des Fettstoffwechsels [59]. Nach zwei Jahren lebten fünf der sechs GB-Patienten. Aufgrund des unzureichenden Studiendesigns sind keine weiteren Rückschlüsse möglich, um eine Wirksamkeit bei Gliompatienten zu beweisen fehlt weitere Evidenz.

Cannabis

In verschiedenen Studien mit Labortieren wurde ein wachstumshemmender und proapoptotischer Effekt von Cannabinoiden auf Tumorzellen beschrieben [68]. Im Tiermodell sollen Cannabinoide die Angiogenese von Gliomzellen inhibieren [69, 70]. Eine flüssige Form des Cannabis ist als Sativex erhältlich und kann als Mundspray verwendet werden. 2016 wurden die Ergebnisse einer zweiphasigen Interventionsstudie mit 21 GB Patienten veröffentlicht [71]. In der ersten Phase wurde die Verträglichkeit von Sativex überprüft. In der zweiten randomisierten und kontrollierten Phase erhielten zwölf der GB-Patienten zusätzlich zur TMZ Therapie Sativex, während neun GB-Patienten zusätzlich zur TMZ Therapie ein Placebo verabreicht wurde. Die mittlere Überlebensrate betrug für die Gruppe TMZ + Placebo 12,1 Monate, für die Gruppe TMZ + Sativex 18 Monate. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl kann man hier allerdings keine Signifikanz nachweisen. In zwei neueren präklinischen Studien mit Xenografts wurde ein synergistischer Effekt von TMZ in Kombination mit THC (=Tetrahydrocannabinol) und Cannabidiol (CBD) postuliert [72, 73]. Bei Einsatz des Zytostatikums Carmustin zusammen mit THC/CBD gibt es allerdings keine Hinweise auf eine Verbesserung der Therapie [73]. Um THC und CBD in die Standardbehandlung zu integrieren fehlen aussagekräftige klinische Langzeitstudien mit höherer Teilnehmerzahl.

Kurkuma

Die biologische Verfügbarkeit von Kurkuma ist bei oraler Einnahme stark begrenzt, kann aber durch zusätzliche Einnahme von Piperin (Bestandteil des schwarzen Pfeffers) etwas verbessert werden [59]. Bei der Einnahme von Kurkuma, integriert in Mizellen, vier Tage vor geplanter Resektion konnten in einer nicht randomisierten und nicht kontrollierten Phase-I Studie mit 13 Patienten, von denen zehn die Studie beendeten, quantifizierbare Kurkuminoid-Konzentrationen in den Glioblastomzellen nachgewiesen werden [74]. Diese könnten ausreichen, um den Metabolismus der Tumorzellen zu verändern. Wang et al. untersuchten Effekte von Curcumin auf die E3 Ubiquitin Ligase (NEDD4), die in vielen Tumorzellen überexprimiert ist [75]. In einer in-vitro-Studie mit Gliomzellen konnte ein hemmender Effekt von Curcumin auf die NEDD4 Expression nachgewiesen werden [75]. In einer älteren in vitro-Studie wurde eine anti-proliferative und anti-invasive Wirkung des Curcumins auf GB-Zellen

beschrieben [76]. Um den tatsächlichen Erfolg beurteilen zu können, fehlen allerdings die in-vivo-Studien, tierexperimentelle Nachweise sowie klinische Studien mit Patienten.

Boswellia

Boswellia serrata (BS) ist eine Art der Pflanzengattung *Boswellia*, aus der indischer Weihrauch hergestellt wird. Es wird postuliert, dass diese Pflanzengattung verschiedene antiinflammatorische Effekte besitzt [77]. Dazu sollen unter anderem die Verhinderung der Leukotrienbildung durch Inhibition der Lipoxygenase sowie die Verringerung der Prostaglandinsynthese zählen [77]. Außerdem soll durch BS die Bildung von strahlentherapie-assoziierten Hirnödemen verringert werden. In einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten deutschen Doppelblindstudie wurden 44 Hirntumorpatienten (elf Patienten mit GB, 33 mit Hirnmetastasen) während der Strahlentherapie beobachtet [78]. Die eine Gruppe (n=22) erhielt zusätzlich BS, die andere Gruppe (n=22) ein Placebo, beide Gruppen erhielten zusätzlich Dexamethason. Am Ende der Studie konnte eine Reduktion des Hirnödems um >75% verglichen mit dem Ödemvolumen vor Beginn der Radiotherapie und gemessen direkt nach der Radiatio bei 60% (n=9) der Patienten die BS einnahmen und bei 26% (n=5) der Patienten der Placebogruppe festgestellt werden [78]. BS hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität und die kognitive Funktion. In Bezug auf das PFS gab es zwischen beiden Gruppen keinen Unterschied; auch die Dexamethason Dosis war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Der in vitro bewiesene proliferationshemmende und antiödematöse Effekt von BS reicht für eine Anwendung im klinischen Alltag nicht aus, es fehlen aussagekräftige Phase I-III Studien.

Berberin und Ukrain

Berberin ist ein Alkaloid, das große Verwendung in der chinesischen Medizin findet und dessen Effekte auf GB-Zellen durch Wang et al. in vitro und in vivo untersucht wurden [79]. In vitro konnten unter anderem die Cytochrom C modulierte Apoptose-Rate erhöht und eine mitochondriale Dysfunktion einhergehend mit Abschwächung der Energieproduktion durch Glycolyse beschrieben werden. Im Mausmodell konnte keine toxische Wirkung des Berberin nachgewiesen werden [79]. Die Struktur von Berberin ist der Struktur von Ukrain, einem anderen Stoff mit Antitumor-Wirkung, sehr ähnlich.

Mit zusätzlicher Gabe von Ukrain zur Chemotherapie konnte in einer nicht randomisierten und nicht kontrollierten Phase-II Studie bei 30 Patienten mit Pankreaskarzinom ein medianes Überleben von 33,88 Monaten festgestellt werden [80]. Bei Standardtherapie (Resektion und adjuvante Chemotherapie) liegt das mediane Überleben bei 20-23 Monaten [81]. Allerdings ist auch hier zu nennen, dass die Teilnehmerzahl von 30 Probanden sehr gering ist, kein Hinweis auf eine vorangegangene Resektion vorliegt und keine Kontrollgruppe untersucht wurde. Weitere Studien mit Berberin, vor allem in China, sind gerade dabei Teilnehmer zu rekrutieren und werden in den nächsten Jahren folgen [82, 83].

Monolaurin

Monolaurin (ML) ist ein Monoester aus Glycerin und Laurinsäure, das als Nahrungsergänzungsmittel und als Tensid in der Kosmetikbranche verwendet wird. In vitro wurde ein T-Zell proliferativer Einfluss von ML nachgewiesen [84]. Ein befragter Patient der Sprechstunde gab an, ML einzunehmen, im Rahmen der Recherche konnte aber kein wissenschaftlicher Beweis für eine Wirkung oder einen antitumoralen Effekt von ML gefunden werden.

Es gibt noch viele weitere pflanzliche und frei verkäufliche Mittel, von denen auf biochemischer Ebene ein tumorhemmender Effekt vermutet wird. Doch trotz verschiedener in vitro und in vivo Studien fehlt auch bei diesen Mitteln die Evidenz für eine definitive Wirkung. Dazu zählen **Ellagsäure** (in Himbeeren, Granatäpfeln, Erdbeeren, Brombeeren etc.) [85, 86], **Knoblauch** [87], **grüner Tee** [88], **Genistein** (in Sojaprodukten) [89, 90], **Lycopin** (in Tomaten) [91], **Resveratrol** (in Rotwein, Trauben und Maulbeeren) [92, 93], **Silibinin** (in der Mariendistel) [94, 95] und **Sulforaphan** (in Kohlgemüse) [96].

2.3.3.2 Zweckentfremdete verschreibungspflichtige Medikamente

Die Entwicklung von neuen Medikamenten ist sehr zeitaufwendig und teuer. Deswegen ist es für viele Pharmakonzerne attraktiv geworden für Medikamente, die schon lange Zeit auf dem Markt sind, neue Indikationen zu finden. Diese Strategie hat den Vorteil, dass von den langjährig verwendeten Medikamenten sowohl Dosis und Einnahme als auch die Toxikologie und die Nebenwirkungen bekannt sind [97-99]. Zu Bedenken ist allerdings, dass durch Zweckentfremdung auch neue Wechsel- und Nebenwirkungen entstehen können. Dieses Konzept wurde 2013 von Kast et al.

genutzt, um ein neues Behandlungsprotokoll, das CUSP9 Protokoll zu entwickeln [100]. Dieses beinhaltet zusätzlich zur niedrig dosierten TMZ Therapie folgende Medikamente im off-label-use: Aprepitant, Artesunat (2016 ersetzt durch Minocyclin), Auranofin, Captopril, Kupferglukonat (2014 ersetzt durch Celecoxib), Disulfiram, Ketoconazol (2014 ersetzt durch Itraconazol), Nelfinavir (2014 ersetzt durch Ritonavir) und Sertralin [101]. Im November 2016 rekrutierten Halatsch et. al im Rahmen der CUSP9v3 Studie zehn Patienten ($KPS \geq 70$) mit GB-Rezidiv, die bereits das Stupp-Protokoll durchlaufen hatten [102]. Am 31. Oktober 2018 erfolgte das erste Zwischenfazit nach 55 Zyklen der Therapie. CUSP scheint für diese kleine Gruppe an GB-Patienten ein sicheres Protokoll, dessen Nebenwirkungen vergleichbar mit anderen Zweit- und Drittlinienbehandlungen sind. Das 6-Monats PFS betrug 50% [102]. Einige Medikamente, die von den befragten Patienten eingenommen wurden oder nach denen großes Interesse bestand, sind im Folgenden ausführlicher diskutiert.

Methadon

In einer experimentellen Studie konnte 2014 in vitro ein chemosensibilisierender Effekt des Methadons zusätzlich zur Doxorubicin Therapie auf humane GB-Zelllinien nachgewiesen werden [103]. Aufgrund der Bindung des Opioid-Rezeptor Agonisten D,L-Methadon wird eine intrazelluläre Kaskade (Downregulation von cAMP) ausgelöst, durch die zusammen mit der Gabe des Chemotherapeutikums Doxorubicin die Apoptoserate der Tumorzellen erhöht wird [103]. Methadon wird als Heroinersatz im Rahmen des Drogenentzuges verwendet [59]. Auch in der Tumorthherapie ist die Anwendung von Methadon zur Schmerzreduktion in der Palliativmedizin bekannt [103-105]. Die Verträglichkeit von Methadon wurde 2017 in einer retrospektiven Kohortenstudie getestet [104]. Dort wurde 27 Gliompatienten zusätzlich zu ihrer konventionellen Therapie Methadon in steigender Dosis verabreicht. 12 der 27 Patienten hatten die Primärdiagnose GB und durchliefen während der Studie das Stupp Protokoll. Das PFS dieser 12 Patienten betrug nach sechs Monaten 91%. Getestet wurde hier allerdings nur die Verträglichkeit und nicht die Wirksamkeit des Methadons. Häufig angegebene Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen und Obstipation [104]. Durch die agonistische Wirkung am Opioid-Rezeptor können Müdigkeit, Bewusstlosigkeit bis hin zur Atemdepression und Abhängigkeit weitere Nebenwirkungen darstellen [106]. Der reine Laborverdacht reicht nicht aus, es fehlen hierzu noch hochwertige Studien, um den Beweis zu liefern, dass Methadon im

klinischen Alltag und im menschlichen Körper maßgebliche antitumorale Effekte hervorrufen kann.

Metformin

Das orale Antidiabetikum Metformin (MET) wurde als potentielles Tumormedikament in Betracht gezogen, da es eine Senkung des Blutglukosespiegels über eine Hemmung der mitochondrialen Atmungskette bewirkt, was besonders energiehungrigen Zellen, wie den Tumorzellen, schaden könnte [107]. Vor allem für Mamma- [108], Kolorektal- [109], Prostata- und Urothelialekarzinome gibt es Beweise für einen Antitumoreffekt [110]. Auch auf GB-Zellen konnte in vitro und in vivo ein Effekt durch MET nachgewiesen werden, wenn dieses zusammen mit TMZ verabreicht wird [111]. Die für Chemoresistenz und Rezidive verantwortlich gemachten Gliomstammzellen werden durch die Kombination der beiden Medikamente in ihrer Proliferation und Regeneration inhibiert. Als Mechanismus liegt hier die Downregulation des AKT-mTOR-Signalwegs zu Grunde [111]. Um die Wirksamkeit von MET bei Gliompatienten zu beweisen fehlen allerdings klinische Studien. Die Dosen des Medikaments, die bei den Laborstudien verwendet wurden, waren so hoch, dass sie im klinischen Alltag nicht angewendet werden können. Es gibt daher neue Ansätze in vitro zur Verwendung von MET in geringerer Dosis in Kombination mit dem alten Neuroleptikum und Antihypertonikum Syrosingopin [107]. Es fehlt allerdings auch hier die Evidenz für eine Wirksamkeit beim Menschen.

Celecoxib (und andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs))

Die Karzinogenese ist sehr häufig mit Entzündungsprozessen verbunden, anti-inflammatorische NSARs wirken durch die Inhibition der Cyclooxygenase (COX) Entzündungen entgegen. Für die Tumorthherapie sind jedoch vor allem die selektiven COX-2-Inhibitoren wie Celecoxib interessant [112]. In einer randomisierten, doppelblinden Phase-II Studie zeigten Darmkrebspatienten der Celecoxib-Gruppe ein besseres Ansprechen auf die Radiochemotherapie, allerdings ohne statistische Signifikanz ($p=0,13$) [113]. In einer weiteren kontrollierten Phase-II-III-Studie mit Nasopharyngealkarzinompatienten konnte durch tägliche Celecoxib-Einnahme die lokale zwei-Jahres-Tumorkontrollrate von 84% auf 100% verbessert werden [114]. In einer nicht randomisierten und nicht kontrollierten Phase-II-Studie mit 50 GB-Patienten wurden zusätzlich zur TMZ Therapie Celecoxib und Thalidomid verabreicht. Das

MPFS betrug 5,9 Monate. Ob diese Überlebensrate mit dem ungewöhnlichen TMZ-Schema oder mit der Celecoxib-Gabe zusammenhängt, ist jedoch mangels Kontrollgruppe nicht bewiesen [115]. In zwei weiteren nicht kontrollierten, nicht randomisierten Phase-II-Studien wurde der Effekt von Celecoxib getestet, einmal in Kombination mit Cyclophosphamid, Etoposid und Thalidomid an 48 Patienten [116], ein anderes Mal in Kombination mit TMZ/CCNU, 6-Thioguanin und Capecitabin an 74 Patienten [117]. Doch auch in diesen beiden Studien konnte ohne Kontrollgruppe kein signifikantes Ergebnis erzielt werden.

Valganciclovir

Schon länger vermuteten einige Wissenschaftler einen Zusammenhang zwischen der GB-Genese und viraler Infektion [118]. Am naheliegendsten ist hierbei für das GB eine Infektion mit dem humanen Cytomegalievirus (HCMV), welches zur Gruppe der Herpesviren gehört und das Gehirn vor allem kongenital und bei immunsupprimierten Erwachsenen befällt. Einige ex-vivo-Studien unterstützen diese These [119-121]. Lucas et al. führten eine immunhistochemische Analyse bei reseziertem Tumorgewebe aus 49 GB durch und fanden HCMV pp65 auf 51% sowie HCMV IE₁ auf 16% der untersuchten Resektate [121]. Weitere follow-up Studien scheiterten jedoch beim Nachweis von HCMV [122, 123]. Valganciclovir wird als Prodrug im Körper zu Ganciclovir umgewandelt und hemmt als Nucleosid-Analogon die virale DNA-Synthese. Im Rahmen der *Valganciclovir treatment in Glioblastoma patients in Sweden* (VIGAS) Studie wurden 42 Patienten mit HCMV positiven GB rekrutiert [124]. Während dieser explorativen, doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Phase-I-II-Studie erhielt die Hälfte der Patienten Valganciclovir für sechs Monate zusätzlich zur Standard Radiochemotherapie. Die andere Hälfte erhielt ein Placebo. Nach Ablauf von 24 Monaten konnten keine Unterschiede bezüglich Tumormasse, OS und PFS zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. In einer weiteren kleinen retrospektiven Analyse von 13 Patienten mit Rezidiv (zwölf Patienten mit GB, ein Patient mit Gliosarkom), die zusätzlich zur Therapie mit Bevacizumab Valganciclovir erhielten, konnte ein verbessertes PFS im Vergleich zu 50 Patienten, die nur Bevacizumab erhielten, beobachtet werden [125]. Ein Fortschritt in der Behandlung von GB durch Valganciclovir konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Valproat (VPA)

Das als Antiepileptikum bekannte Salz der Valproinsäure wurde von Chen et al. in vitro untersucht [126]. Zwei humane Gliomzelllinien wurden mit VPA versetzt. Nach Auswertung der Ergebnisse werden durch VPA induzierte Apoptose sowie zytotoxische Eigenschaften des Antiepileptikums beschrieben. Auch Fu et al. und Hoja et al. konnten präklinisch eine Wirksamkeit gegen humane Gliomzelllinien feststellen [127, 128]. Im Versuch erhöht VPA die Empfindlichkeit gegenüber der Bestrahlung und der Chemotherapie mit TMZ. Ein zu Grunde liegender Mechanismus hierfür ist die Downregulation von MGMT in Gliomzellen. Die hierbei verwendeten Konzentrationen sind allerdings so hoch, dass sie in vivo zu hoher Toxizität führen würden [126]. Im Rahmen der HIT-GBM-C-Studie, einer Therapieoptimierungsstudie mit Kindern und Jugendlichen, die an einem hochmalignen Gliom oder Pongliom erkrankt sind, konnte die Monotherapie mit VPA im Fall von Tumorprogression und Rezidiven empfohlen werden [129]. Bei drei Patienten mit Rezidiv konnte das Langzeitüberleben verbessert werden. Die klinisch verwendete Dosis orientiert sich an einer Phase-I-Verträglichkeitsstudie von Su et al. [130]. Die Autoren schlugen einen VPA Zielerumspiegel von 75-100 µg/ml, ermittelt anhand der dosislimitierenden Toxizität.

Keppra (Levetiracetam)

Keppra ist ein Antiepileptikum und wird auch bei Hirntumorpatienten häufig verschrieben. In einer präklinischen in vitro Studie wurde ein inhibierender Effekt von Keppra auf die MGMT-Expression postuliert, was vermuten lässt, dass die GB-Zellen für TMZ sensitiviert werden können [131]. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 103 GB-Patienten wurde ein MPFS von 9,4 Monaten (TMZ + Keppra, n=58) gegenüber 6,7 Monaten (nur TMZ, n=45) beschrieben. Das mittlere absolute Überleben der Gruppe TMZ + Keppra lag bei 25,7 Monaten, das der Gruppe TMZ allein bei 16,7 Monaten [132]. Einfluss auf das Ergebnis können gewisse Auswahlverzerrungen durch den retrospektiven Studiencharakter, sowie höheres Alter etc. in der TMZ-Gruppe gehabt haben. Es sind weitere prospektive, randomisierte Studien nötig.

β-Blocker und ACE-Hemmer

β-Blocker und ACE-Hemmer werden gegen Bluthochdruck eingesetzt und von vielen an Hypertonie erkrankten Patienten eingenommen. In einer retrospektiven

Kohortenstudie wurden 18 GB-Patienten, die Angiotensin-II-Rezeptorblocker (AT-II-R) einnahmen, mit einer Kontrollgruppe (n=69) verglichen [133]. Es konnte beobachtet werden, dass die verabreichte Steroiddosis bei gleichzeitiger Antihypertensiva Einnahme nur halb so hoch war wie die der Kontrollgruppe. In einer Fall-Kontroll-Studie, in der 11 GB-Patienten unter AT-II-R Therapie mit 11 Patienten ohne AT-II-R Einnahme verglichen wurden, konnte eine 66%ige Reduktion der T2-FLAIR-Sequenz beobachtet werden [134]. In einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie wurden zwei Patientengruppen (Propranolol-Nutzer n=12119 und nicht-Propranolol-Nutzer n=12119) unter Zuhilfenahme eines Propensity-scores verglichen [135]. Ausgewertet wurden die Daten über 12 Jahre mithilfe der Cox-Regression. Die relative Wahrscheinlichkeit an einem Tumor zu erkranken war in der Gruppe der Propranolol-Nutzer um 25% geringer (Hazard Ratio 0,75).

Viele weitere Medikamente befinden sich in der klinischen Testphase. Dazu zählen **Chloroquine/Hydrochloroquine** (Malariaprophylaxe) [136], **Cimetidin** (H₂-Antihistaminikum) [137], **Clomipramin** (Antidepressivum) [138], **Dichloracetat** (Lösungsmittel) [139], **Disulfiram** (zur Unterstützung der Abstinenz bei Alkoholabhängigkeit) [140], **Protonenpumpeninhibitoren** (bei Sodbrennen, Reflux und Gastritis) [141], **Tamoxifen** (bei Brustkarzinom) [142] und **Melatonin** (Hormon der Epiphyse) [143].

2.3.3.3 Übungen und Techniken für Körper und Geist

In diese Kategorie lassen sich Körpertherapie- und Entspannungstherapieverfahren einordnen. Dabei praktizieren Tumorpatienten am häufigsten das Gebet (85%), gefolgt von Entspannungsübungen (54%), spezieller Diät (29%), Meditation (19%) und Massage (18%) [144]. Auch Yoga, Akupunktur und Aromatherapie sind Teil der praktizierten Therapien. Speziell für Gliompatienten ist die kohlenhydratarme und fettreiche ketogene Diät zu nennen, durch die der Körper seinen Energiestoffwechsel auf den Abbau von Fetten und körpereigenen Ketonkörpern spezialisiert. Es konnte nachgewiesen werden, dass Ketonkörper Einfluss auf Neurotransmission, oxidativen Stress und Neuroinflammation haben [145]. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtungen ist die Aktivierung des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors α durch die Fettsäuren. Nach dieser Aktivierung wird der proinflammatorische Transkriptionsfaktor NF- κ B inhibiert, was zur Downregulation der COX-II und der NO-Synthese führt. Da die GB-Zellen einen sehr großen Teil ihrer Energie aus der aeroben

Glykolyse beziehen ist die Hyperglykämie als prognostisch ungünstiger Faktor eines GB zu betrachten [107, 145]. In einer Pilotstudie von 2014 wurden 20 Erwachsene mit GB Rezidiv einer kohlenhydratarmen Diät (≤ 60 g/Tag) unterzogen. Aufgrund schlechter Verträglichkeit beendeten 3 Patienten die Studie frühzeitig. Das MPFS betrug 5 Wochen [146]. Die kohlenhydratarme Diät konnte in dieser Studie als sichere und gut verträgliche, durch kleine Patientenzahl, fehlende Randomisierung und fehlende Kontrollgruppe allerdings nicht als signifikant wirksame Therapie nachgewiesen werden.

2.3.3.4 Andere komplementärmedizinische Richtungen

Zu dieser Kategorie zählen vor allem die in der Chinesischen und in der Ayurvedischen Medizin verwendeten Praktiken. Zu den Praktiken der Chinesischen Medizin zählen Akkupunktur, Qigong, Moxibustion, Tuina-Massage und viele der beschriebenen Pflanzen- und Kräuterwirkstoffe (s.o.) [147]. Es sind bereits Verhandlungen zur Einführung eines internationalen Konsortiums für chinesische Medizin und Tumore eingeleitet [148]. Die Ayurvedische Medizin befasst sich mit Massage- und Reinigungstechniken, Yogalehre, Ernährungskunde sowie Pflanzenheilkunde. In einer randomisierten und kontrollierten Studie von 2014 wurden 80 Patienten mit Malignitäten verschiedenen Ursprungs während sechs Zyklen Chemotherapie beobachtet [149]. 13 Patienten beendeten die Studie aus verschiedenen Gründen nicht. Die Kontrollgruppe bestand aus 15 Patienten. Die untersuchte Gruppe wurde in drei Arme (19, 15 und 18 Patienten) aufgeteilt, die sich im Zeitpunkt der Gabe ayurvedischer Medikamente unterschieden. Alle Gruppen erhielten pflanzliche, mineralische und metallische ayurvedische Medikamente (Mauktikyukta Kamdudha , Mauktikyukta Praval Panchamruta). Nach Beendigung der Studie konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung in den Bereichen Übelkeit, Obstipation, Appetitlosigkeit, Fatigue (s.u.) und auch eine Steigerung des KPS festgestellt werden [149].

2.4 Gliompatienten im Alltag

Neurologische Erkrankungen sind mit vielen psychosozialen Belastungen verbunden, nicht nur für die Erkrankten, sondern auch für Angehörige und Familie. Nachfolgend wird der wissenschaftliche Stand zu Unterstützungsbedarf, Informationsbedürfnis und Lebensqualität dargestellt.

2.4.1 Psychosoziale Belastungen

Laut der NCCN (National Comprehensive Cancer Network) umfasst die psychosoziale Belastung von Krebspatienten eine „unpleasant experience of a mental, physical, social, or spiritual nature. It can affect the way you think, feel, or act. Distress may make it harder to cope with having cancer, its symptoms, or its treatment.“ [150]. Um die psychosoziale Belastung von Tumorpatienten zu bestimmen wird das NCCN Distress-Thermometer verwendet [151].

Verglichen mit anderen Tumorpatienten zählen Patienten mit malignen Gliomen zu den vermehrt belasteten Patienten [152]. Laut Singer et al. leiden 39 – 59% der Patienten unter psychosozialer Belastung während des Krankenhausaufenthaltes und in der Zeit danach [153]. Die Diagnose eines malignen Glioms ist für Patient und Familie ein großer Schock. Sowohl die schlechte Prognose und die damit verbundenen Ängste, als auch die kräftezehrenden Therapien (s.o.) setzen den Patienten zu. Zusätzlich erschwert wird der Alltag durch die Symptome der neurologischen Erkrankung und die Nebenwirkungen der Therapien. Dazu zählen Übelkeit, das Fatigue-Syndrom (Gefühl anhaltender Müdigkeit und Erschöpfung), Konzentrationsschwierigkeiten, neurologische und motorische Defizite. Des Weiteren kämpfen die Patienten mit Depressionen und Angstzuständen, was zusätzlich zu Frustration führt und die Therapie negativ beeinflussen kann [5, 153-155].

2.4.2 Begriffsdefinition „supportive care“

Unter dem Begriff „supportive care“ versteht man die bestmögliche Unterstützung von lebensbedrohlich erkrankten Menschen. Ziel ist dabei, durch alle unterstützende Behandlungsmaßnahmen die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Es wird angestrebt, so leicht wie möglich die Symptome und Nebenwirkungen der Erkrankung zu lindern sowie psychosoziale Probleme, die mit der Erkrankung und den Therapien einhergehen, zu beheben [83].

Zu diesem Begriff zählen also bestimmte Aufgaben des Arztes, vor allem die Aufklärung der Patienten, die Informationsbereitstellung und die Planung von Therapien, sowie Empfehlungen bezüglich weiterer Hilfsangebote. Wichtig sind außerdem auch die Aufgaben des Psychoonkologen, des Palliativ-, des Pflege- und des Sozialdienstes.

Ostgathe et al. fanden heraus, dass sich der Bedarf nach unterstützenden Maßnahmen von Patienten mit malignen Gliomen von dem anderer Tumorerkrankungen unterscheidet [156]. Grund dafür ist, dass häufig die Familien der Patienten mit der Situation überfordert sind und Patient und Familie mehr Unterstützung in den Bereichen psychologische Betreuung und Sozialleben benötigen. Außerdem wünschen die Patienten mehr Unterstützung bei der Bewältigung des Alltags mit den funktionellen und kognitiven Beeinträchtigungen, die bei einer Erkrankung mit HGG und den damit verbundenen Therapien auftreten [154, 156]. Vor allem in den Bereichen psychologische Unterstützung, Unterstützung im Alltag, Informationsbereitstellung und Zukunftsangst bestehen bei vielen Gliompatienten noch deutliche Defizite [154]. Dabei ist auffällig, dass der Wunsch nach supportive care bei Patienten, die ein hohes Level an „distress“ (psychosoziale/emotionale Belastung) aufweisen, besonders ausgeprägt ist [154].

2.4.3 Begriffsdefinition „quality of life“

Der Ausdruck „quality of life“, übersetzt „Lebensqualität“, beschreibt Aspekte des Wohlbefindens einer Person und der Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen [82]. Wenn subjektive Faktoren des Patienten betrachtet werden, die in Bezug mit der Krankheit stehen, spricht man von gesundheitsbezogener Lebensqualität, der „health-related quality of life (HRQoL)“. Die Definitionen für diesen Begriff sind sehr vielfältig, man versteht darunter nur die Faktoren der Lebensqualität, die zur Gesundheit eines Einzelnen gehören [157]. Um die HRQoL in Studien und in der klinischen Praxis zu messen, wurden einige Fragebögen entwickelt. Bei Patienten mit malignen Gliomen können sowohl der Tumor als auch die Therapie positiven oder negativen Einfluss auf die HRQoL haben [158]. So ist beispielsweise die HRQoL während der prä- und postoperativen Phase und den damit verbundenen Einschränkungen und Ängsten besonders niedrig, steigt aber durch eine vollständige Resektion des Tumors und der somit verbesserten Lebenserwartung nach der

Operation wieder deutlich an [159]. Depressionen, Angstzustände, Abhängigkeit von Pflegepersonen/Angehörigen, die neurokognitiven Defizite und die teilweise unkontrollierbaren epileptischen Anfälle können die HRQoL stark negativ beeinflussen [159, 160].

Es ist also wichtig, die HRQoL bei der Wahl der Therapie zu berücksichtigen [158]. Da einige weniger toxische und aggressive Mittel in der Tumorthherapie verfügbar sind, ist es wichtig, den Wunsch des Patienten genauso mit einzubeziehen wie die Wirksamkeit der Behandlung [161]. Umso wichtiger sind im Rahmen dieser Betrachtungen auch die AT und CAM. In einer Studie von Fox et al. wurde die HRQoL einer Patientenpopulation (186 Patienten) gemessen. Bei Patienten, die CAM nutzen, war die HRQoL zu allen drei Messzeitpunkten etwas höher war als die der Nichtnutzer [162].

2.4.4 Informationsbedarf

Durch die Komplexität der Krankheit und die verschiedenen Therapiemöglichkeiten haben Karzinompatienten einen hohen krankheitsspezifischen Informationsbedarf [163]. Das Gefühl, gut informiert zu sein, hilft den Patienten beim Umgang mit der Krankheit und erhöht deren Wohlbefinden [164]. Die Möglichkeiten der Informationsbeschaffung reichen weit, von den allgemeinen Medien wie Internet, Broschüren oder Fachlektüre bis hin zu personalisierter Informationsbeschaffung durch das Gespräch mit dem behandelnden Arzt, das Einholen einer Zweitmeinung oder den Austausch in Selbsthilfegruppen oder –foren. Trotz der großen Bedeutung und einfachen Zugänglichkeit des Internets bleibt das Gespräch mit dem Arzt für die Patienten die wichtigste Informationsquelle [163-165], gefolgt von Internet und online-Foren, wobei zu erwähnen ist, dass zwei Drittel der über 60-jährigen Patienten das Internet für unwichtig halten [163]. In einer Studie von Rudolph et al. wurden Tumorpatienten in Deutschland befragt und waren durchschnittlich sehr zufrieden mit den erhaltenen Informationen. 49,2% der Befragten gaben die Note 2 und 29,8 % verteilten sogar die Note 1 [163]. Interessanterweise empfanden die Patienten dieser Studie beim persönlichen Gespräch mit dem Arzt individuelle Informationen, Konstanz des Ansprechpartners und die Möglichkeit, Fragen zu stellen, wichtiger als Empathie oder Anteilnahme von Seiten des Arztes. Da in Deutschland nahezu 80% der Patienten das Internet als Informationsquelle nutzen, ist es zukünftig empfehlenswert,

dass Ärzte geeignete, vertrauenswürdige Internetseiten empfehlen, um falschen Informationen und dem damit verbundenen Misstrauen gegenüber der Behandlung entgegenzuwirken [166].

Mit steigender Komplexität steigt auch der Wunsch nach einer ärztlichen Zweitmeinung [167]. Je nach Studie haben 6,5 – 36% der Patienten während der Behandlung eine Zweitmeinung eingeholt [167]. Die Gründe hierfür variieren, so wollten z.B. 81% die Richtigkeit ihrer Behandlung überprüfen und 49% die Diagnose besser verstehen [168].

2.5 Ableitung der Fragestellungen

Ziel der Studie ist es herauszufinden, welcher Wunsch nach Informationen über CAM in Bezug auf soziodemographische Daten bei Patienten mit malignen Gliomen im klinischen Alltag besteht (z.B. Welche Themengebiete bevorzugen Frauen vs. Männer?). Damit sollen diese Themen zukünftig bedarfsgerecht in die Sprechstunde einbezogen werden.

1.Primär:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen soziodemographischen Daten (Alter, Geschlecht und Diagnose) und der Anwendung von CAM?

2.Sekundär:

- a. Welche CAM, wie viel Ernährungs- und Sportberatung sowie psychologische Betreuung sollte direkt in den klinischen Alltag integriert werden, bzw. wie hoch ist der Bedarf der Patienten an Informationen und Unterstützung auf diesem Gebiet?
- b. Wie gut sind die Patienten der Sprechstunde informiert, kennen sie die molekularpathologischen Strukturen ihres Tumors? Wo informieren Sie sich über die Erkrankung?
- c. Besteht bei den befragten Patienten das Interesse, an klinischen Studien teilzunehmen, sogar wenn dadurch ein erhöhtes Risiko besteht?
- d. Haben die Patienten der Sprechstunde im Zeitraum der Behandlung eine Zweitmeinung eingeholt?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign, Studienpopulation und Durchführung der Studie

3.1.1 Ethische Grundlagen

Die Befragung der Patienten erfolgte anonym nach vorheriger Aufklärung und mündlicher Zustimmung im Rahmen des internen Qualitätsmanagements zur Verbesserung der Versorgung dieser Patienten. Die Auswertung der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken erfolgte nach Rücksprache mit der zuständigen Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz. Ein Ethikantrag ist entsprechend des Schreibens der Ethikkommission vom 23.03.2020 nicht notwendig.

3.1.2 Studienentwicklung

Zuerst erfolgte eine Post-hoc Analyse der Daten der ERASMUS-Studie (**ER**haltung der Lebensqualität, **A**ktivität und seelischen **S**tabilität im Verlauf einer Gliom-Erkrankung – prospektive Studie in **M**ainz, **U**lm/Günzburg und **S**tuttgart). Im Rahmen dieser Studie füllten die Patienten einen Fragebogen aus, der die psychosoziale Belastung und die von den Patienten angeforderte und erhaltene Unterstützung für bestimmte Bereiche (z. B. Familie, Arzt, mobile Behandlung usw.) beurteilte. Weiterhin wurde der Informationsbedarf der Patienten bewertet (1-5, 1 = unzureichend informiert bis 5 = optimal informiert). Nach Analyse dieser Daten und ausführlicher Literaturrecherche wurde ein Fragenkatalog zur Qualitätssicherung konzipiert. Kernaspekt der Auswertung ist dieser Fragebogen mit zehn Fragen zu den Themen Informationsbeschaffung, Unterstützungsbedarf und CAM/AT. Dieser Fragebogen konnte von den Patienten online oder in der UCT-Sprechstunde auf einem Tablet zusammen mit einer studentischen Hilfskraft anonym und freiwillig ausgefüllt werden. Einen Überblick über die Fragen des Fragebogens findet man in Tabelle 3, der vollständige Fragebogen inklusive Antwortmöglichkeiten befindet sich im Anhang.

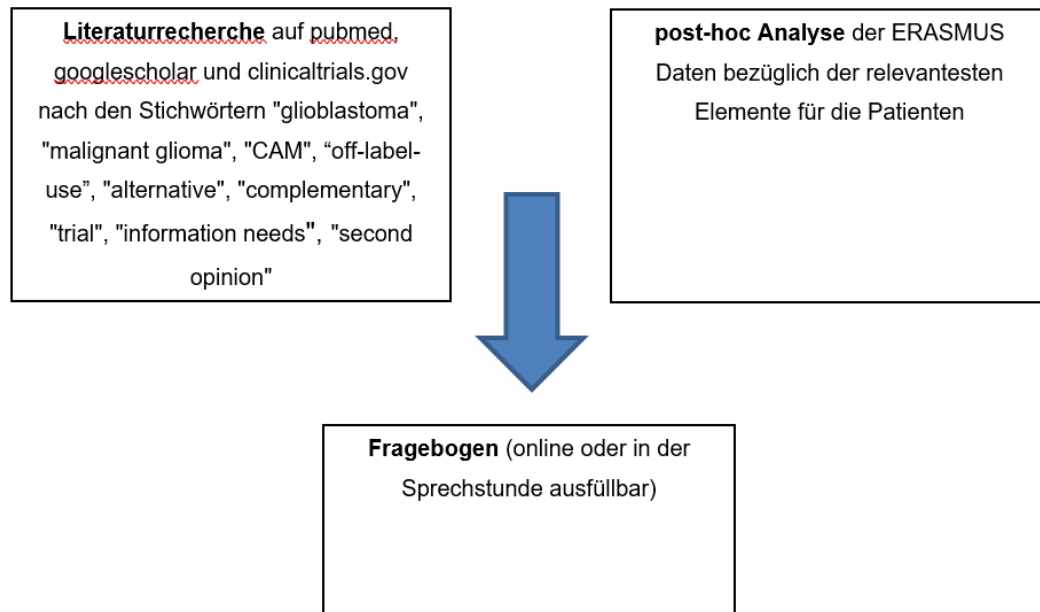


Abbildung 1: Entwicklung der Testinstrumente

Tabelle 3: Überblick über die im Fragebogen gestellten Fragen

ÜBERBLICK ÜBER DIE FRAGEN DES FRAGEBOGENS

1	Sind Sie männlich oder weiblich?
2	Wie alt sind Sie?
3	Was ist Ihre Diagnose?
4	Kennen Sie weitere molekularpathologische Einzelheiten Ihrer Erkrankung?
5	Wo informieren Sie sich über Erkrankung und Behandlungsoptionen?
6	Was tun Sie unabhängig von den Empfehlungen Ihrer/s Neurochirurgin/en gegen das Tumorwachstum?
7	Über welches der folgenden Themen würden Sie sich wünschen im Rahmen der Behandlung mehr zu erfahren?
8	Haben Sie im Rahmen Ihrer Behandlung eine Zweitmeinung eingeholt?
9	Wurden Sie im Rahmen der Behandlung über aktuelle Studien und die Möglichkeit einer Teilnahme informiert?
10	Könnten Sie sich vorstellen an einer aktuellen Studie teilzunehmen?

3.1.3 Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Befragung waren:

- a) die neuroonkologische Vorstellung, Therapie oder Tumornachsorge in der neuroonkologischen Sprechstunde in der Universitätsmedizin Mainz
- b) ein ausreichendes Sprachverständnis
- c) Alter über 18 Jahren

Da die Fragebögen in der Ambulanz mithilfe einer studentischen Kraft ausgefüllt wurden, war die persönliche Befragung in Deutsch und Englisch möglich. Die online Fragebögen standen allerdings nur in Deutsch zur Verfügung. Patienten, die keine oder nur stark eingeschränkte Deutsch- oder Englischkenntnisse besaßen, wurden von der Befragung ausgeschlossen. Patienten mit einem extrem reduzierten Allgemeinzustand und neurokognitiven Einschränkungen, die auch nicht mithilfe der persönlichen Begleitung in der Lage waren den Fragebogen auszufüllen, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

3.1.4 Neuroonkologische Sprechstunde

Donnerstags und freitags findet in Mainz eine ambulante Sprechstunde für die Patienten der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz statt. In dieser Sprechstunde kommen die Patienten zu einem 20-40 minütigen Arztgespräch, um je nach Behandlungszeitpunkt und Krankheitsverlauf den weiteren Vorgang zu beraten. Es kommen somit Patienten, die MRT-Bilder besprechen möchten, sich vor, während oder nach einer Chemo- oder Strahlentherapie befinden und auch Patienten zur Erstvorstellung. Neben den medizinischen Fakten werden auch die aktuellen Beschwerden und das psychosoziale Befinden der Patienten thematisiert. Die Patienten kommen in einem Rhythmus von zwei Wochen (während der Chemotherapie) bis drei Monaten (Verlaufskontrolle durch MRT-Bilder). Psychoonkologische Betreuung ist bei Bedarf vor oder nach der Sprechstunde möglich.

3.1.5 Datenerhebung

Nach Anmeldung in der neuroonkologischen Sprechstunde und entsprechender Aufklärung, wurden die Patienten entweder während der Wartezeit oder nach dem Arztgespräch interviewt. Die Sprechstunde findet immer donnerstags und freitags

zwischen 9 und 14 Uhr statt. Dabei wurden im Zeitraum September 2018 bis März 2019 107 Patienten angesprochen. 102 Patienten willigten ein, an der Befragung teilzunehmen. Die Patienten füllten zusammen mit ihren Angehörigen und einer studentischen Hilfskraft am Tablet zehn Fragen aus. Kannten die Patienten oder die Angehörigen die Diagnose des Patienten nicht, wurde dies als „unbekannt“ vermerkt. Nachträglich wurde in der Patientenakte nachgeschlagen und diese anonym ergänzt. Fünf Patienten füllten den Fragebogen per E-Mail über die Plattform „survey Monkey“ zuhause aus.

3.2 Statistische Auswertung

Die Daten aus der Online Befragung wurden zunächst händisch auf das Tablet übertragen. Die anonymen Daten des Tablets wurden in Excel eingelesen und für SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) in Variablen und Zahlen umcodiert. Dabei wurde für alle Mehrfachantworten eine Codierung durch dichotome Variablen gewählt. Die Auswertung erfolgte mit Excel und SPSS Version 23. Eine statistische Beratung erfolgte dabei durch das IMBEI (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik).

Es wurde für jede Frage einzeln eine deskriptive Analyse durchgeführt. Statistisch dargestellt wurden absolute und relative Häufigkeiten für kategoriale Daten und für stetige Daten der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung. Die bildliche Darstellung erfolgte anhand von Boxplots, Kreis- und Säulendiagrammen.

Zur Auswertung der Hauptfragestellung wurde eine logistische Regression durchgeführt. Mit dieser Methode ist die Vorhersage einer dichotomen, abhängigen und einer oder mehrerer Prädiktorvariablen möglich [169]. Untersucht wurde der Einfluss der Variablen Alter, Geschlecht und Diagnose auf das Interesse nach CAM. Die abhängige Variable „alternative Therapien“ kann ausschließlich die Werte 0 und 1 annehmen (hier: 0 = kein Interesse an CAM, 1 = Interesse an CAM). Dabei wurde die Gruppe „Diagnose“ in drei Gruppen der Prognose entsprechend aufgeteilt. Die Gruppe 1 erfasst alle WHO Grad IV Tumore, Gruppe 2 alle WHO Grad III Tumore und die Gruppe 3 verschiedene benigne Tumore. Die Variable Alter wurde als stetiges Merkmal in die Analysen aufgenommen.

Tabelle 4: Einteilung der Diagnosen nach Prognose

Gruppe 1 (WHO Grad IV) (n=41)	<ul style="list-style-type: none"> - Glioblastom (n=39) - Diffuses Mittelliniengliom (n=1) - Cerebelläres Medulloblastom (n=1)
Gruppe 2 (WHO Grad III) (n=40)	<ul style="list-style-type: none"> - anaplastisches Astrozytom (n=23) - anaplastisches Oligoastrozytom (n=6) - anaplastisches Oligodendrogliom (n=8) - Ependymom (n=1) - Pleomorphes Astrozytom (n=1) - Pleomorphes Xanthoastrozytom (n=1)
Gruppe 3 (n=21)	<ul style="list-style-type: none"> - Ependymom (n=4) - Lymphom (n=1) - Hämangiom (n=1) - Histologie noch nicht vorliegend (n=1) - Astrozytom (n=2) - Meningeom (n=4) - Diagnose unbekannt (n=2) - Oligodendrogliom (n=3) - Oligoastrozytom (n=1) - Parangliom (n=1) - Myxopapilläres Ependymom (n=1)

Da es sich bei Diagnose und Geschlecht um kategoriale Variablen handelt, muss eine Referenzkategorie gewählt werden. Gewählt wurden weiblich und WHO Grad IV.

Odds-Ratio

Die Odds beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt ($=p$) gegenüber der Gegenwahrscheinlichkeit, also dass dieses Ereignis nicht eintritt ($1-p$) [170]. Im Gegensatz zur Wahrscheinlichkeit, die einen begrenzten Wertebereich hat, reicht der Wertebereich der Odds von 0 bis ∞ . Ist die Odds > 1 besteht eine größere Eintrittswahrscheinlichkeit eines Ereignisses gegenüber dem komplementären Ereignis, ist sie $= 1$ ist die Wahrscheinlichkeit beider Ereignisse gleich und ist sie < 1 ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass das komplementäre Ereignis eintritt. Die Odds Ratio (OR) gibt den Faktor der Veränderung der Odds an, wenn die unabhängige Variable X um eine Einheit ($X+1$) erhöht wird. Für die logistische Regression bedeutet das, dass man für alle unabhängigen Variablen die OR für die Beziehung zwischen unabhängiger und abhängiger Variable bestimmen kann. Ist die OR $= 1$ hat die unabhängige Variable keinen Einfluss auf das Eintreten des Ereignisses. Ist die OR > 1 besteht eine größere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses, wenn die unabhängige Variable um eine Einheit erhöht wird. Nimmt die OR hingegen Werte

< 1 an, entsteht der gegenteilige Effekt, die Eintrittswahrscheinlichkeit ist geringer [170].

p-Wert

Mithilfe des p -Wertes können wir die Nullhypothese, also die Annahme, dass die Prädiktoren keinen Einfluss auf die abhängige Variable haben, überprüfen. Fällt der p -Wert unter das festgelegte Signifikanzniveau, wird die Nullhypothese abgelehnt. Je kleiner der p -Wert, desto signifikanter ist ein Zusammenhang bzw. Einfluss der Variablen auf unsere abhängige Variable. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Die Analyse erfolgte rein explorativ, es wurde keine Korrektur für multiples Testen vorgenommen.

Logistische Regressionsanalyse

Zuerst wird mithilfe des χ^2 -Wertes des Modells der bivariate Zusammenhang der jeweiligen Prädiktorvariable mit der Kriteriumsvariable untersucht. Der χ^2 -Wert ist die Differenz zwischen dem Null-Modell, also dem leeren Modell ohne Prädiktoren und dem Prädiktoren-Modell. Die Likelihood L_m eines Modells m ist die Wahrscheinlichkeit, in einer Population, in der die geschätzten Parameter gelten, die Daten der Stichprobe zu beobachten. Für ein perfektes Modell geht L_m gegen 1. Die sogenannte Devianz D_m eines Modells ergibt sich aus der Log-Likelihood: $D_m = -2\ln(L_m)$. In der logistischen Regression sind die Residuen abhängig von den unabhängigen Variablen. Deshalb müssen andere Maße herangezogen werden, diese werden als Pseudo- R^2 bezeichnet. Dazu zählen Cox & Snell's R^2 und Nagelkerke's R^2 , welche die Schätzmaße des Nullmodells und des Gesamtmodells mit Hilfe der Log-Likelihood Werte vergleichen. Bei Anwendung des Indizes auf die multiple Regression entspricht Cox & Snell's dem Determinationskoeffizienten R^2 , kann jedoch in der logistischen Regression den maximalen Wert 1.0 nicht erreichen, was seine Interpretation erschwert. Die Gütemaße von Nagelkerke's R^2 können den maximalen Wert 1 erreichen [170].

4 Ergebnisse

4.1 Studienteilnehmer und -ablehner

Insgesamt wurden zwischen September 2018 und März 2019 107 Patienten auf die Befragung angesprochen. Es nahmen von den gefragten Personen 102 an der Umfrage teil, 2 Patienten lehnten ab, 3 Patienten wurden von der Befragung ausgeschlossen aufgrund fehlender Deutschkenntnisse, Erstdiagnose eines GB und dem Einholen einer Zweitmeinung in der Sprechstunde. Die Befragung erreicht somit eine Teilnehmerquote von 98,08%. Es liegen insgesamt keine missing values vor.

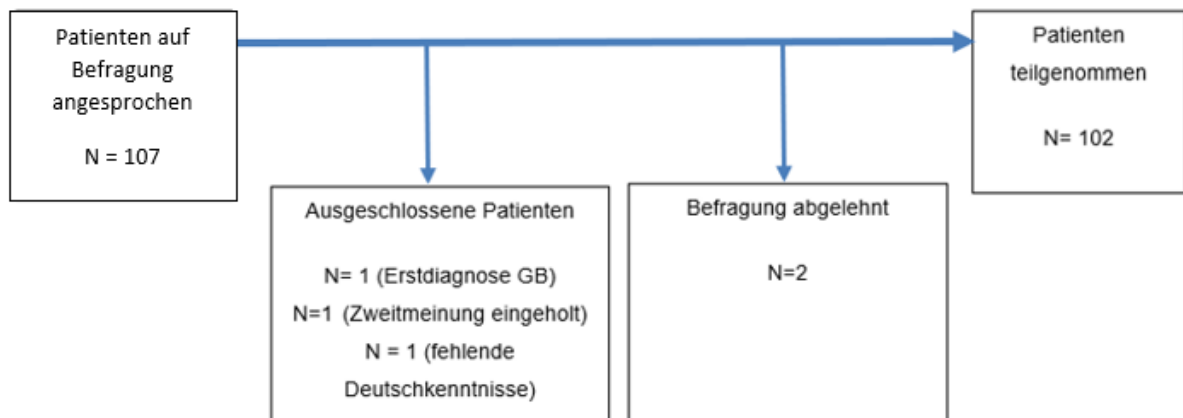


Abbildung 2: Flussdiagramm der Befragungsteilnehmer

4.2 Soziodemographische Daten

4.2.1 Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter der befragten Personen beträgt 52,68 Jahre. Die Standardabweichung beläuft sich auf +/- 14,6 Jahre. Der jüngste Patient ist 22 Jahre alt, der älteste Patient 83 Jahre. Von der Gesamtzahl der befragten Personen sind 41,2% (n = 42) weiblich, das männliche Geschlecht ist mit 58,8% (n = 60) häufiger vertreten.

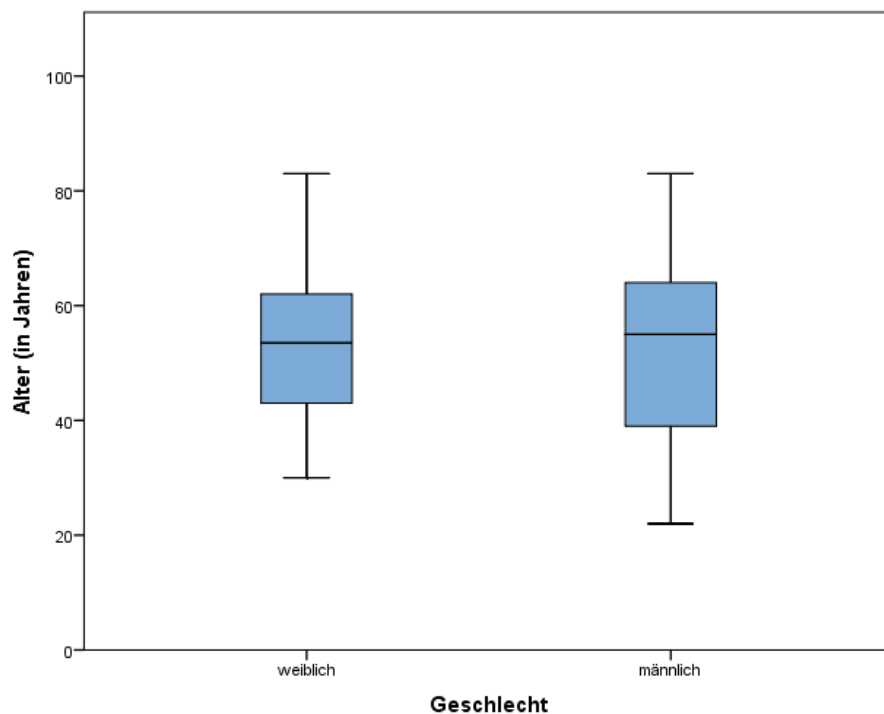


Abbildung 3: Boxplot für die Verteilung von Geschlecht und Alter

4.2.2 Diagnose

Von allen Befragten wussten 15,7% (n = 16) ihre eigene Diagnose nicht. Bei n = 14 Patienten konnte die Diagnose nachträglich ergänzt werden, bei zwei Patienten blieb die Diagnose unbekannt. Die Diagnose GB (WHO-Grad IV) ist mit 38,2% (n = 39) die häufigste. Der Gruppe „sonstiges“ gehören folgende Diagnosen an:

- Diffuses Mittelliniengliom WHO Grad IV (n=1)
- Cerebelläres Medulloblastom WHO Grad IV (n=1)
- Ependymom WHO Grad III (n=1)
- Pleomorphes Astrozytom WHO Grad III (n=1)
- Pleomorphes Xanthoastrozytom WHO Grad III (n=1)

- Ependymom WHO Grad II (n=4)
- Lymphom (n=1)
- Hämangiom (n=1)
- Histologie noch nicht vorliegend (n=1)
- Astrozytom WHO Grad II (n=2)
- Meningeom WHO Grad I (n=4)
- Diagnose unbekannt (n=2)
- Oligodendrogliom WHO Grad II (n=3)
- Oligoastrozytom WHO Grad II (n=1)
- Parangliom WHO Grad II (n=1)
- Myxopapilläres Ependymom WHO Grad I (n=1)

Die Gruppe „sonstiges“ ist mit 25,5% (n =26) am zweithäufigsten vertreten.

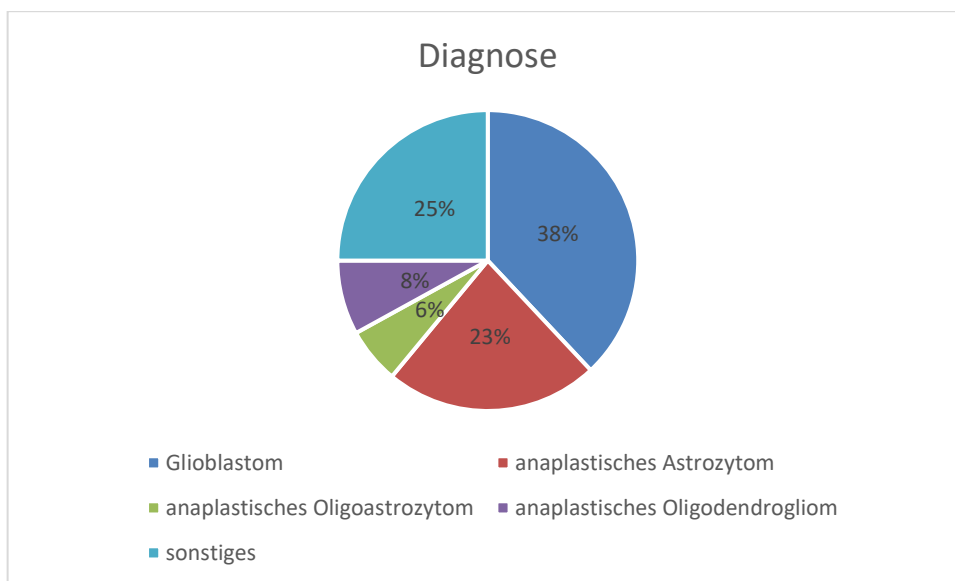


Abbildung 4: Kreisdiagramm der Diagnosehäufigkeiten

4.3 Auswertung der Multiple Choice Fragen

4.3.1 Molekularpathologische Kenntnisse

Bei der Frage nach molekularpathologischen Tumormerkmalen gaben 82,4% und damit die überwiegende Anzahl der Patienten (n = 84) an, keinen der aufgeführten Marker zu kennen. Mit 14,7% (n = 15) ist der MGMT-Status unter den Befragten der bekannteste Marker.

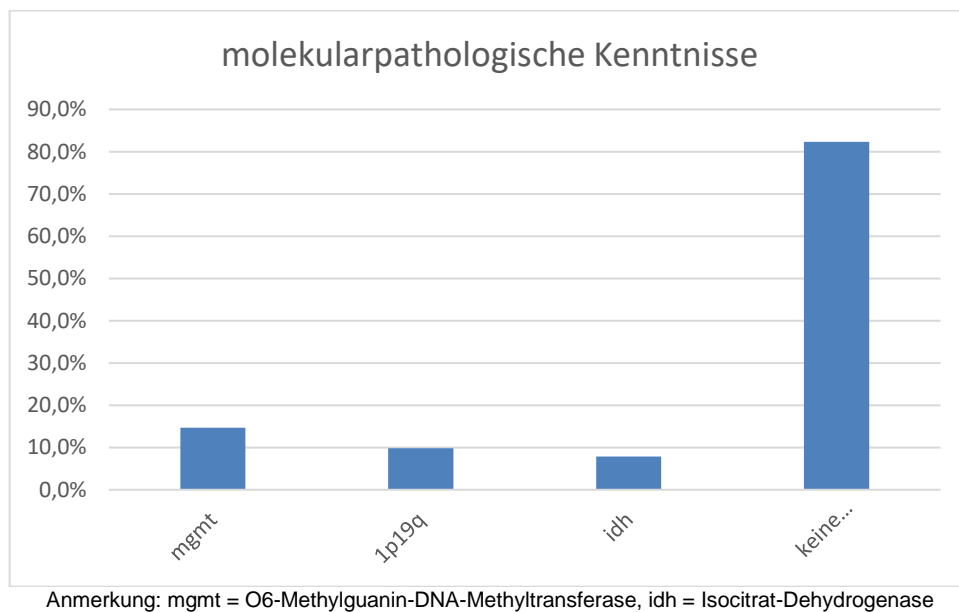


Abbildung 5: Säulendiagramm molekularpathologische Kenntnisse

4.3.2 Informationsbeschaffung

Auf die Frage nach der Quelle der Informationsbeschaffung, gaben 91,2% (n = 93) ihren Neurochirurgen an, der damit als häufigster Ansprechpartner genannt wurde. Eine weitere wichtige Ansprechperson stellt für 52,9% (n = 54) der Befragten der Hausarzt dar. Am zweithäufigsten mit 57,8% (n = 59) wurde das Internet für die Informationsbeschaffung verwendet. Mit 6,9% (n = 7) selten zu Rate gezogen wurde bei den befragten Personen ein Heilpraktiker/Komplementärmediziner.

9,8% (n = 10) wählten die Kategorie „sonstiges“ aus. Hier wurden als weitere Informationsquellen genannt: Zeitschriften/Broschüren (n = 3), Bücher (n = 2), Besuch eines Bioonkologen (n = 2), Besuch des Welthirntumortags (n = 1), selbst ausgebildete Heilpraktikerin (n = 1), Homöopath (n = 2) und Strahlentherapeut (n = 1). Zwei Patienten gaben hier an, kein Informationsbedürfnis zu haben und keine der genannten Quellen zu nutzen.

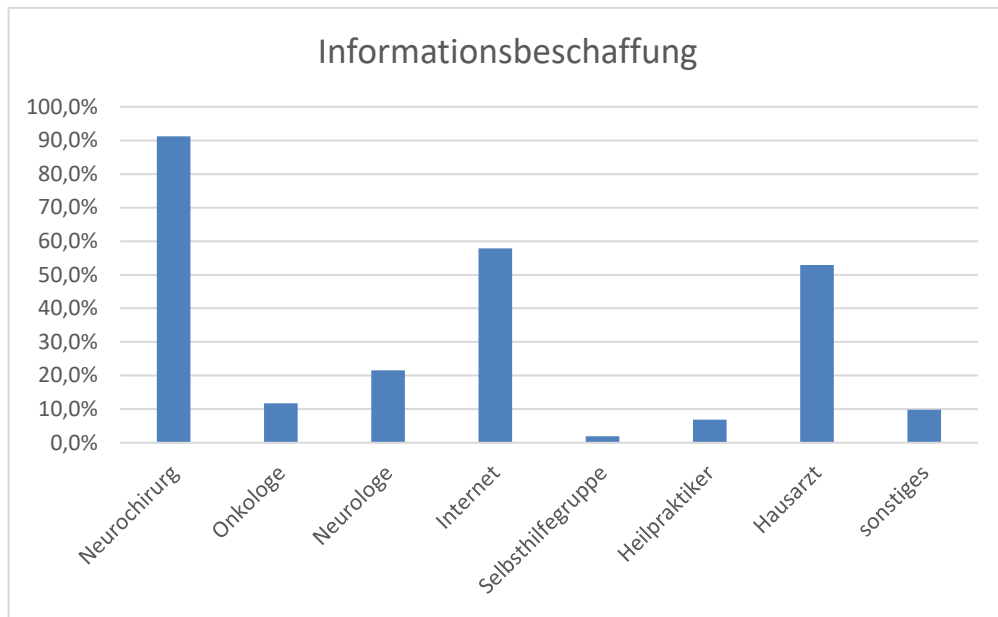


Abbildung 6: Säulendiagramm Informationsbeschaffung

4.3.3 Eigentherapieversuche

Bei der Frage nach bisher unabhängig von der klinischen Therapie durchgeführten Eigentherapieversuchen, gaben 50% (n = 51) der Patienten an, keine zusätzlichen Therapieversuche angewendet zu haben. Wenn die Patienten Eigentherapieversuche unternommen haben, so geschah dies am häufigsten im Bereich Ernährung (25,5%, n = 26) und Nahrungsergänzungsmittel (16,7%, n = 17). AT oder CAM wendeten 13,7% (n = 14) der Patienten an. Sieben Patienten (6,9%) wählten den Punkt „sonstiges“, um die eigenen Therapieversuche näher zu beschreiben. Genannt wurden hierbei folgende Praktiken:

- Ernährung: Verzicht auf Zucker, Milchprodukte, Nikotin und Weizen, 16:8 Fasten, zusätzliche Einnahme von Kurkuma, Leinöl, Selen, Weihrauch
- Zusätzliche Medikamente: Methadon, Hepatos (Mariendistel), Laurizidin
- Weitere Praktiken: regelmäßige Darmsanierung, Sudoku

Tabelle 5: Häufigkeiten der Eigentherapieversuche

Häufigkeiten der Eigentherapieversuche				
		Antworten		Prozent der Fälle
		N	Prozent	
Eigentherapieversuch	Ernährung	26	18,2%	25,5%
	Spezielle Diät	3	2,1%	2,9%
	Sportprogramm	17	11,9%	16,7%
	Nahrungsergänzungsmittel	17	11,9%	16,7%
	Zusätzliche Medikamente	8	5,6%	7,8%
	Alternative Therapien	14	9,8%	13,7%
	Keine zusätzlichen Therapieversuche	51	35,7%	50,0%
	sonstiges	7	4,9%	6,9%
Gesamt		143	100,0%	140,2%

4.3.4 Informationsbedarf

Auf die Frage in welchen Bereichen für die Patienten noch ein Bedarf an Informationen besteht und worüber sie in der Sprechstunde gerne besser aufgeklärt werden möchten, antworteten mit 43% (n = 44) die meisten Patienten, dass sie besser über AT und CAM aufgeklärt werden wollen. Auch zu dem Thema aktuelle Studien besteht ein Informationsbedarf bei 38,2% (n = 39) der Befragten. Insgesamt gaben 32,4% der Patienten (n = 33) an, sich durch die in der Sprechstunde geleisteten Angebote ausreichend informiert zu fühlen. Die Kategorie „sonstiges“ wurde von 6,9% (n = 7) der Patienten ausgewählt. In dieser Kategorie wurden folgende Wünsche und Vorschläge von den Patienten geäußert:

- Wunsch nach besserer/detaillierterer Blutuntersuchung
- Wunsch nach besserer Betreuung nach der Chemo
- Wunsch nach definitivem Ansprechpartner
- Wunsch nach mehr Empathie und Respekt
- Wunsch nach neuroonkologischem Training
- Wunsch nach besserer Schmerzbetreuung
- Wunsch nach einer universalen Wissensquelle/Broschüre für Patienten

Tabelle 6: Häufigkeiten des Informationsbedarfs

Häufigkeiten des Informationsbedarfs				
		Antworten		Prozent der Fälle
		N	Prozent	
Informationsbedarf	Aktuelle Studien	39	18,6%	38,2%
	Selbsthilfegruppen	5	2,4%	4,9%
	Informationsbedarf Sport	25	11,9%	24,5%
	Ernährung	29	13,8%	28,4%
	Alternative Therapien	44	21,0%	43,1%
	Psychologische Unterstützung	28	13,3%	27,5%
	Ich fühle mich ausreichend informiert	33	15,7%	32,4%
	Sonstiges	7	3,3%	6,9%
Gesamt		210	100,0%	205,9%

4.3.5 Zweitmeinung

Auf die Frage, ob eine Zweitmeinung eingeholt wurde, antworteten 63,4% (n = 64) der befragten Patienten, dass zum Zeitpunkt der Befragung keine Zweitmeinung eingeholt wurde. Die Patienten, die eine Zweitmeinung einholten, gaben mit 34,7% (n = 35) als häufigsten Ansprechpartner einen zweiten Neurochirurgen bzw. eine neurochirurgische Klinik an, am zweithäufigsten mit jeweils 3% (n = 3) den Neurologen und den Onkologen. Eine Zweitmeinung bei einem Alternativmediziner wurde nur von einem Patienten eingeholt.

Tabelle 7: Häufigkeiten von Zweitmeinungen

Häufigkeiten von Zweitmeinung				
		Antworten		Prozent der Fälle
		N	Prozent	
Zweitmeinung	Neurochirurgie	35	33,0%	34,7%
	Onkologie	3	2,8%	3,0%
	Keine eingeholt	64	60,4%	63,4%
	Neurologe	3	2,8%	3,0%
	Alternativmediziner	1	0,9%	1,0%
Gesamt		106	100,0%	105,0%

4.3.6 Aktuelle Studien

Auf die Frage ob und von wem Informationen über aktuelle medizinische Studien erhalten worden sind, antworteten 44,1% (n = 45) der Patienten, dass sie darüber von ihrem behandelnden Arzt informiert wurden. Das Internet als Informationsquelle nutzen 10,8% (n = 11) der Befragten. Schließlich gaben 46,1% (n = 47) an, keine Informationen über aktuelle Studien erhalten zu haben. Insgesamt können sich 71,6% (n = 73) der befragten Personen vorstellen, an einer medizinischen Studie teilzunehmen, 20,6% (n = 21) sogar bei einem größeren Risiko.

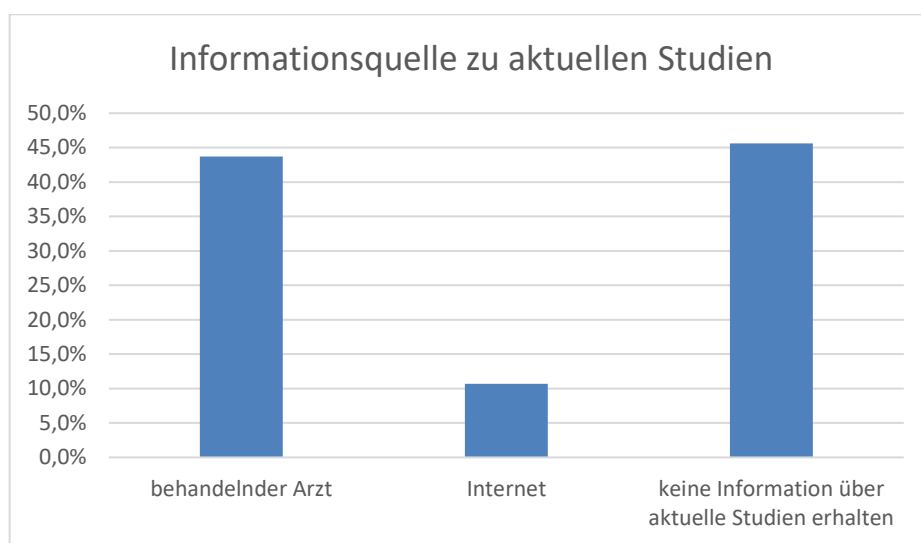


Abbildung 7: Säulendiagramm Informationsquelle für aktuelle Studien

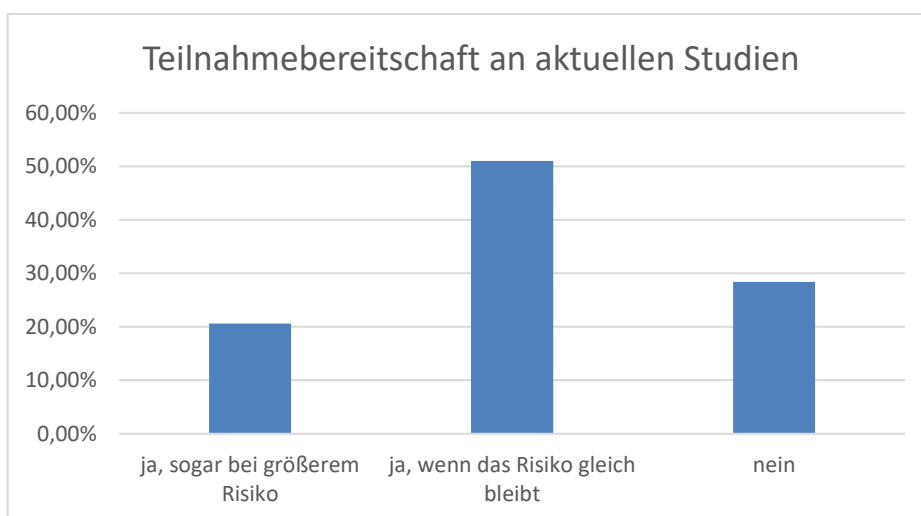


Abbildung 8: Säulendiagramm zur Teilnahmebereitschaft an aktuellen Studien

4.4 Logistische Regressionsanalyse

Da $p < 0,05$ kann die Nullhypothese abgelehnt werden, die Prädiktoren liefern also einen signifikanten Zuwachs bei der Modellanpassung. Das Gesamtmodell stellt also eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Nullmodell hinsichtlich der Vorhersage der Zielvariablen dar.

Tabelle 8: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt	18,480	4	,001
Block	18,480	4	,001
Modell	18,480	4	,001

Der Nagelkerkes R^2 beträgt 0,222, was bedeutet, dass das Gesamtmodell 22,2% der Varianz in der abhängigen Variable aufklären kann.

Tabelle 9: Modellzusammenfassung

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	120,994	,166	,222

4.4.1 Untersuchung zum Einfluss des Geschlechts

Die Untersuchung der unabhängigen kategorialen Variable Geschlecht auf die abhängige Variable Informationsbedarf für AT/CAM erweist sich mit einem p -Wert von 0,043 als signifikant. Die OR beträgt 0,401, es besteht also ein größeres Interesse an CAM für das weibliche Geschlecht.

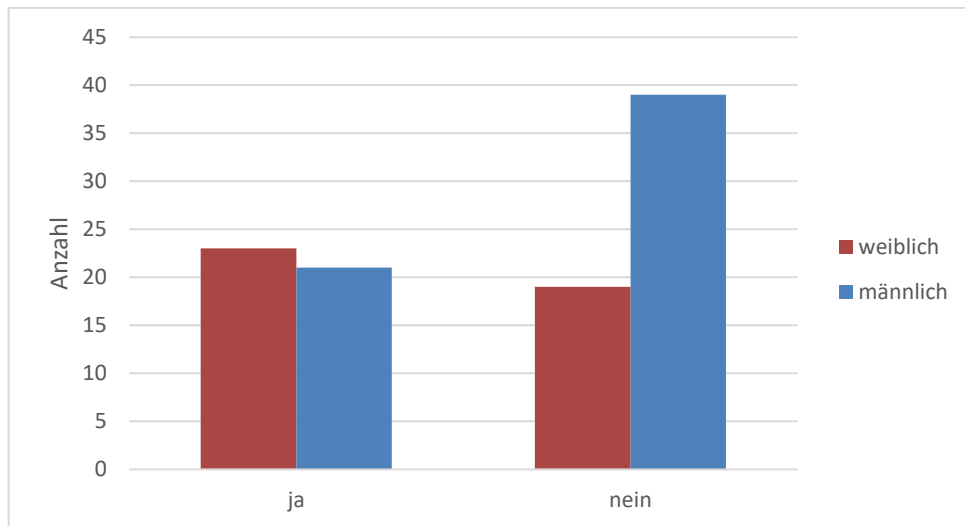


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Informationsbedarf nach CAM und Geschlecht

4.4.2 Untersuchung zum Einfluss der Diagnose

Die Untersuchung der unabhängigen Variable Diagnose auf die abhängige Variable Informationsbedarf für AT/CAM erweist sich mit einem p -Wert von 0,005 als signifikant. Die OR beträgt, bezogen auf die Referenzkategorie Gruppe 1 (WHO Grad IV Tumore) 0,201 und bezogen auf Gruppe 2 (WHO Grad III Tumore), 0,135. Dementsprechend haben die Patienten aus Gruppe 1 mit der schlechtesten Prognose ein höheres Interesse an AT/CAM als die Patienten aus Gruppe 2 und 3. Die Patienten aus Gruppe 2 haben wiederum ebenfalls ein höheres Interesse an AT/CAM als die Patienten aus Gruppe 3.

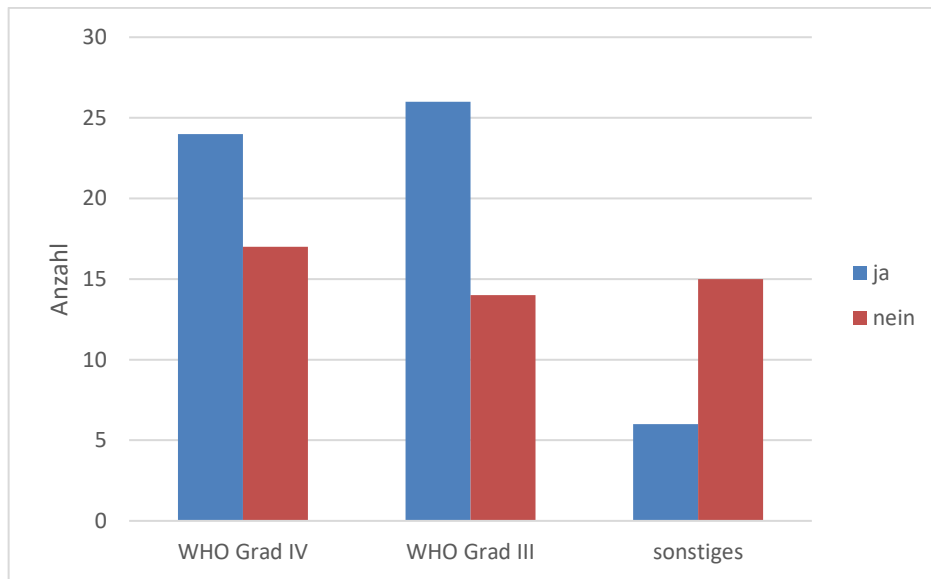


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen Informationsbedarf nach CAM und Diagnose

4.4.3 Untersuchung zum Einfluss des Alters

Die Untersuchung der unabhängigen kategorialen Variable Alter auf die abhängige Variable Informationsbedarf für AT/CAM erweist sich mit einem p-Wert von 0,011 als signifikant. Die OR beträgt 0,951, was bedeutet, dass nach 10 Jahren die Chance für das Interesse nach alternativen Therapien um das 0,605-fache sinkt. Je älter also der Patient, desto geringer ist das Interesse an alternativen Therapien.

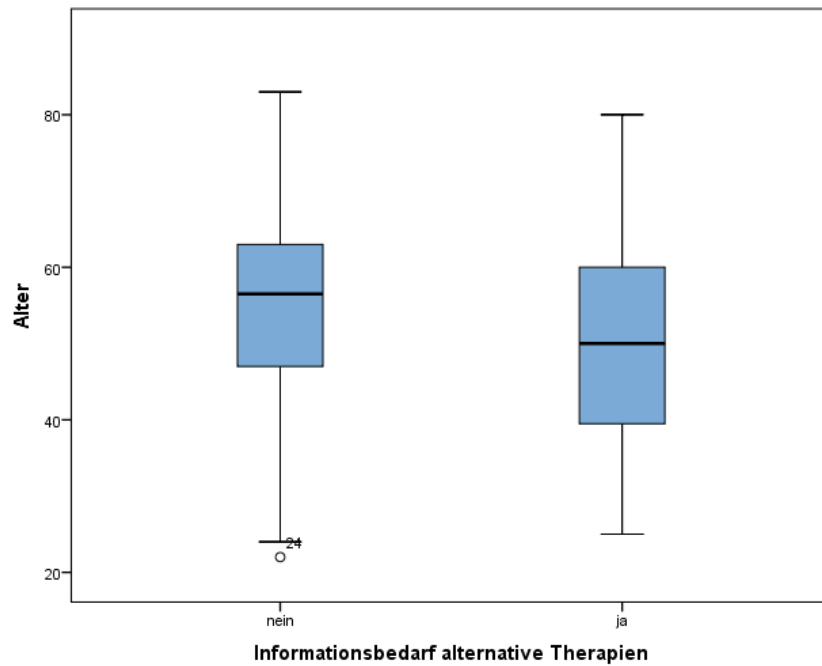


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen Informationsbedarf nach AT und Alter

Tabelle 10: Darstellung der signifikanten Variablen mit p-Wert und Odds Ratio

	p-Wert	OR
Geschlecht (weiblich)	,043	,401
Alter	,011	,954
Diagnose	,005	
Diagnose (WHO Grad IV)	,004	,201
Diagnose (WHO Grad III))	,004	,135

5 Diskussion

In der vorliegenden Befragung werden die Anwendung von CAM und der Informations- und der Unterstützungsbedarf von Patienten mit malignen Gliomen untersucht. Besonders soll in der wissenschaftlichen Auswertung berücksichtigt werden, ob das Interesse nach CAM mit bestimmten soziodemographischen Daten zusammenhängt. Weitere Schwerpunkte werden in den Bereichen Informationsbeschaffung und Einholen einer Zweitmeinung gesetzt.

5.1 Anwendung von CAM

In der Befragung wendeten 41% der Patienten neben der klinischen Standardtherapie CAM an. Damit liegen die Ergebnisse der Studie mittig zwischen den Werten, die in der Literatur zu finden sind. Die Nutzung von CAM bei Tumorkranken schwankt in der Literatur zwischen 29% - 77% [6, 7, 52, 171-178]. Ursache für diese großen Schwankungen ist vor allem die schwierige und ungenaue Definition von CAM. In unserer Studie haben wir uns an der Definition des NCCIH [57] (s. oben) orientiert. Es wurden also die Therapien berücksichtigt, die zusätzlich zur Standardtherapie von den Patienten komplementär angewendet worden sind. Viele Patienten wissen selbst nicht genau, was unter den Begriffen CAM und AT zu verstehen ist, was wiederum zu Ungenauigkeiten bei Studienergebnissen führt und den Vergleich zwischen den Studien erschwert. Eine weitere Ursache könnten außerdem die vielen verschiedenen Studiendesigns und Umfragemethoden sein. Sowohl die Orte (klinische Sprechstunde, Informationsveranstaltungen, eigenes Zuhause) als auch die Art und Weise der Befragung (Interview, Fragebogen) sowie die verschiedenen Fragebogendesigns (ja/nein Antworten, freies Ausfüllen, Skala von 1-10) unterscheiden sich zwischen den diskutierten Studien.

Auch beschäftigen sich nicht alle genannten Studien mit Hirntumorkranken bzw. mit malignen Gliomen. Da diese Diagnose mit einer sehr schlechten Prognose und keiner kurativen Therapie verbunden ist, lässt dies vermuten, dass das Bedürfnis nach CAM unter den Patienten mit malignen Gliomen besonders hoch ist. Diese Vermutung bestätigt eine Multicenter-Studie von Firkins et al., bei der von 711 befragten Patienten mit verschiedenen Tumorarten (vor allem Brust, Lunge, Kolon, Lymphom, Leukämie) nur 29% CAM anwendeten [177]. In einer anderen Studie aus Singapur jedoch gab

eine deutlich höhere Anzahl von Tumorpatienten (55%) an, CAM zu nutzen [173]. Ursächlich hierfür könnte die Tatsache sein, dass die Bevölkerung Singapurs zu 80% chinesischen Ursprungs ist. Somit ist die Anwendung von Therapien aus der chinesischen Medizin und damit auch die Anwendung von CAM weit verbreitet [173]. Dies lässt weiterhin vermuten, dass die Nutzung von CAM auch gewissen lokalgeographischen Faktoren unterliegt. Kultur, Geschichte und Religion unterscheiden sich weltweit, können jedoch einen entscheidenden Einfluss auf die Einstellung gegenüber der Nutzung von CAM haben. Diese These wird in einer Studie von Horneber et al. gestützt, nach der CAM in den USA am häufigsten, in den Niederlanden und in Italien jedoch am wenigsten von Tumorpatienten praktiziert werden [52].

In einer Studie mit Gliompatienten aus Deutschland [6] gaben insgesamt 40% der Patienten an, Nutzer von CAM zu sein. Dieses Ergebnis ist dem aus unserer Befragung sehr ähnlich. Auch Le Rhun et al. erhielten in Frankreich bei der Befragung von Gliompatienten mit 44% Nutzern ein vergleichbares Resultat [7], etwas mehr Gliompatienten (49%) waren es in der Schweiz [171]. Eine deutlich höhere Anzahl ermittelten Mulpur et al. in einer Studie in den USA, in der 77% der befragten GB-Patienten die Angabe machten, CAM zu nutzen [172]. Allerdings ist anzumerken, dass auch Nahrungsergänzungsmittel berücksichtigt wurden, deren Einnahme in den USA generell weit verbreitet ist. So nehmen laut Geller et al. etwa die Hälfte aller Amerikaner regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel ein [179]. Außerdem wurden ausschließlich GB-Patienten befragt, was einen Zusammenhang zwischen Diagnose und Nutzung vermuten lässt. Auch hier ist eine geographische Tendenz zu erkennen: Die Ergebnisse der europäischen Studien liegen nah beieinander, die der USA deutlich darüber. Nur 34 % aller befragten Patienten mit primären Hirntumoren nutzen CAM nach Armstrong et al. [178]. In dieser Studie ist allerdings auch die Anzahl der befragten Patienten deutlich geringer als in den übrigen Studien. Die Schwankungen zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Studien sind also vor allem auf die schwierige Definition von CAM und AT, aber auch auf die unterschiedlichen Studiendesigns und -methoden sowie geographischen Unterschiede zurückzuführen.

5.1.1 Zusammenhang zwischen CAM und soziodemographischen Daten

In der uns vorliegenden Befragung gibt es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht, Diagnose und dem Wunsch nach Nutzung von CAM. Frauen haben laut unseren Ergebnissen ein höheres Interesse an der Nutzung als Männer, ebenso jüngere Patienten und Patienten mit einer schlechteren Diagnose. Dieses Ergebnis entspricht unseren Erwartungen.

Patienten mit einem WHO-Grad IV Tumor haben in unserer Befragung eher das Verlangen, zusätzlich zur Standardtherapie CAM anzuwenden. Diesen Patienten kann keine kurative Therapie angeboten werden, dadurch erklärt sich das verstärkte Bedürfnis komplementäre Therapiemethoden auszuprobieren. Aufgrund der schlechten Prognose könnten die Patienten auch eher gewillt sein, Risiken in Kauf zu nehmen. Viele sehen darin möglicherweise einen letzten Hoffnungsschimmer und eine Chance, das eigene Leben noch etwas zu verlängern. Ein weiterer Grund für die Anwendung ist möglicherweise der Wunsch, sich besser zu fühlen und die Nebenwirkungen der Therapie zu lindern. Ein Zusammenhang zwischen Diagnose und Anwenden konnte auch in einer anderen Studie festgestellt werden [7]. In der Studie von Mulpur et al. wurden nur GB-Patienten befragt und die Anzahl der Nutzer ist, verglichen mit der anderer Studien, äußerst hoch (77%), was ebenfalls die Theorie stützt, dass Patienten mit einem malignen Tumor wie dem GB, vermehrt CAM anwenden [172]. Kein statistisch signifikanter Zusammenhang aber eine Tendenz konnte in der Schweiz beobachtet werden [171]. Es gibt allerdings auch eine Studie, die hier keine Übereinstimmung finden konnte [178]. Patienten mit einem WHO-Grad III oder WHO-Grad IV Tumor wenden nach Heese et al. CAM vor allem auch an, um die Schmerzen und Folgen von Radio- und Chemotherapie zu lindern [6]. Dies ist ein weiterer möglicher Grund für die hohe Anwenderzahl unter den Patienten mit malignen Tumoren, da Patienten mit einem niedriggradigen Tumor nur selten ähnlich aggressive Therapien erhalten.

Auch die Tatsache, dass ein jüngerer Patient seine Diagnose nicht ohne zusätzliche Eigeninitiative akzeptiert, ist nachvollziehbar. Ein weiterer möglicher Grund ist die Informationsbeschaffung bei jüngeren Patienten. So haben in der Befragung das Internet 74% der ≤ 45-jährigen als Informationsquelle verwendet, aber nur 51% der > 45-jährigen. Somit nutzen die jüngeren Patienten in höherer Zahl ein Medium mit

großem Informationsgehalt. Die Daten zur Informationsbeschaffung sind mit den Ergebnissen von Rudolph et al. und Heese et al. vereinbar [6, 163]. Einen Zusammenhang zwischen Alter und der Nutzung von CAM konnte auch in anderen Studien festgestellt werden [6, 171-173, 177]. Keine Übereinstimmung konnte allerdings in den Studien von Le Rhun et al. und Armstrong et al. gefunden werden [7, 178]. Als möglichen Grund geben die Autoren hier an, dass das Internet als Informationsquelle mittlerweile auch vielen älteren Patienten zur Verfügung steht und das Alter somit langsam an Bedeutung verliert.

Warum Frauen ein höheres Interesse an CAM haben, lässt sich ebenfalls durch eine bessere Kommunikation und Informationsbeschaffung erklären. Außerdem konnte postuliert werden, dass Frauen andere Verhaltensweisen im Bereich der Selbstversorgung aufweisen und Gesundheitsdienste häufiger in Anspruch nehmen [180]. So nutzen bei uns von allen in der Befragung aufgelisteten Informationsquellen 60% der Frauen und 40% der Männer mehr als zwei Informationsquellen für ihre Krankheit. Zu diesem Schluss kamen auch Firkins et al. und Heese et al. [6, 177]. Ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Anwendern konnte auch in den USA bei einer Befragung von 470 GB-Patienten festgestellt werden [172]. In anderen Studien konnte keine Beziehung zwischen Geschlecht und Nutzung festgestellt werden [7, 173]. Chow et al. vermuten hier, dass die vorherige Nutzung von CAM vor der Tumorerkrankung eine größere Rolle spielt als das Geschlecht [173].

5.1.2 Kommunikation und Informationsbedarf

In unserer Befragung wünschten sich 51% der befragten Patienten in der neuroonkologischen Sprechstunde besser über CAM und Ernährung/Nahrungsergänzungsmittel aufgeklärt zu werden. Damit ist der Prozentsatz geringfügig höher als die Anzahl der tatsächlichen Anwender (41%). Dieser Trend wurde schon 1984 in einer Studie von Eidinger beobachtet, in der 70% der Studienteilnehmer mit verschiedenen Tumoren angaben, dass sie wenn verfügbar CAM nutzen würden, aber nur 7% tatsächlichen Gebrauch von CAM machten [181]. Allerdings sind diese Daten zu weit in der Vergangenheit liegend, um sie mit der aktuellen Studienlage zu vergleichen. Doch auch in einer aktuellen Studie von King et al. wünschen sich 72% der Patienten eine bessere Aufklärung, wobei nur 47% bekennende Nutzer von CAM sind [182]. In den anderen genannten Studien wird das

potentielle Interesse an CAM nicht untersucht, was keine weiteren Rückschlüsse erlaubt. Generell scheint aber die Tendenz zu bestehen, dass nicht nur die Gruppe der tatsächlichen Anwender Interesse an CAM hat, sondern darüber hinaus ein großes Informationsbedürfnis in der breiten Patientengruppe herrscht.

Doch nicht nur auf Seite der Patienten besteht ein Informationsbedarf. In derselben Studie von King et al. wurden zusätzlich zu den Patienten auch die Gesundheitsdienstleistenden befragt [182]. Hier bestand mit 90% ebenfalls ein hohes Interesse nach wissenschaftlich anerkannten, seriösen Informationen zu CAM, um den Patienten eine gute Beratung zu ermöglichen. In den meisten Studien werden als Hauptinformationsquelle zu CAM von den Patienten Familie und Freunde genannt [6, 7, 171]. Familie und Freunde spielen eine sehr große Rolle in der Unterstützung und Betreuung des Erkrankten, es handelt sich allerdings nicht um ausgebildetes Fachpersonal. Diese Studienergebnisse sind besorgniserregend, da die Informationen aus dem häuslichen Umfeld falsch und sogar gefährlich sein können. Armstrong et al. fanden heraus, dass von den befragten CAM-Nutzern ganze 74% die Anwendung nicht mit ihrem Arzt besprachen [178]. Gründe für dieses Handeln hinter dem Rücken des Behandlers können vielseitig sein. Viele Patienten werden denken, dass die Einnahme verschiedener Ergänzungsmittel medizinisch nicht relevant sei und somit nicht wichtig genug, um sie mit dem Arzt zu besprechen. Manche könnten auch Angst davor haben, dass der Behandler negativ oder eventuell sogar wütend reagiert. Außerdem schenkt der Patient seinem häuslichem Umfeld in der Regel viel Vertrauen, was ihn empfänglich für Vorschläge macht. Eine freie und offene Kommunikation könnte aber das Arzt-Patienten-Verhältnis verbessern und somit die Patientenzufriedenheit fördern [183].

In unserer Befragung wurde nicht explizit nach Informationsquellen für CAM gefragt. Als häufigsten Ansprechpartner für allgemeine Informationen über die Krankheit nannten die Patienten jedoch den Neurochirurgen (91%). Dieser hohe Prozentsatz lässt sich allerdings auch darin begründen, dass die Befragung in der neurochirurgischen Sprechstunde durchgeführt wurde. Man könnte vermuten, dass der Hauptansprechpartner für CAM ein Alternativmediziner oder Heilpraktiker ist. Obwohl 41% der Patienten CAM nutzten, haben allerdings nur 7% der Befragten einen Heilpraktiker/Alternativmediziner genannt, was die Theorie stützt, dass viele Informationen über CAM von Freunden, Familie oder dem Internet stammen. Doch

auch viele Behandler wissen selbst nicht, wie vertrauenswürdig Studien über CAM einzuschätzen sind und wünschen sich, besser informiert zu sein [182]. Ein weiteres Problem ergibt sich durch die klinische Realität: Wie soll in einer zehn- bis fünfzehnminütigen Begegnung eine ausreichende Kommunikation und Aufklärung erfolgen?

Für die Zukunft ist es von großer Bedeutung, die Kommunikation zwischen Arzt und Patient auf dem Gebiet CAM zu verbessern. Für die Patienten sollten vertrauenswürdige und wissenschaftlich relevante Quellen zur Verfügung stehen. Die Studienlage zum Thema CAM sollte für Mediziner übersichtlich und nachvollziehbar sein. Eine Aufklärung der Patienten könnte neben dem Gespräch in der Sprechstunde auch über Broschüren im Wartezimmer stattfinden. Auch eine Zusammenarbeit mit qualifizierten Alternativmedizinern kann hierbei angestrebt werden.

5.2 Informationsbedarf

Generell kann man durch die wachsende Anzahl an neuen Medien vermuten, dass der Anspruch eines Patienten an die ärztliche Beratung sehr hoch ist. Gibt man beispielsweise den Begriff „Glioblastom“ in der Suchmaschine Google ein, erhält man 217 000 Ergebnisse. Allerdings bedeutet der einfache Zugang und die Masse an Informationsmedien nicht direkt auch, dass die Qualität der gelieferten Information hoch ist.

In unserer Befragung wurde nach dem Gespräch mit dem Neurochirurgen das Internet mit 58% als zweithäufigstes Informationsmedium genannt und von den Patienten ≤ 45 Jahre häufiger verwendet. Mit 53% ist ebenso der Hausarzt für viele Patienten ein wichtiger Ansprechpartner. Ähnlich ist das Ergebnis einer deutschen Studie von Rudolph et al., in der von befragten Tumorpatienten allerdings nach dem persönlichen Gespräch mit dem Arzt erst die Selbsthilfegruppen und dann das Internet genannt wurden [163]. Diese Diskrepanz rührt allerdings daher, dass die Studie auf einer Informationsveranstaltung, organisiert durch Selbsthilfegruppen durchgeführt wurde, was ein Bias zugunsten der Selbsthilfegruppen erzeugt. Im klinischen Alltag spielen laut unserer Studie die Selbsthilfegruppen für Patienten eine untergeordnete Rolle. Nur 5% der Befragten wünschen sich mehr Informationen in diesem Bereich und nur eine Person gab an, Mitglied in einer Selbsthilfegruppe zu sein. In der oben genannten Studie bevorzugten, wie auch in unserer Befragung, die älteren Teilnehmer das persönliche Gespräch vor dem Internet. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in einer anderen deutschen Studie mit Tumorpatienten sowie in einer Studie mit Gliompatienten festgestellt werden [6, 166].

Die Tatsache, dass trotz leichtem Zugang zu einer Vielzahl von Medien immer noch die meisten Patienten das persönliche Gespräch mit dem Spezialisten als erste und wichtigste Informationsquelle angeben, lässt vermuten, dass viele der Patienten großes Vertrauen in die ärztliche Behandlung setzt und sich gut aufgehoben fühlt. Dies könnten Spezialisten nutzen, um bei Bedarf seitens des Patienten geeignete Informationsquellen im Internet zu empfehlen. Laut des Gesundheitsmonitors der Bertelsmann Stiftung suchen nur knapp 50% der Ärzte nach geeigneten Informationen für ihre Patienten oder legen geeignetes Material in ihrer Praxis aus [184]. Für die Zukunft sollte man allerdings bedenken, dass das Internet einen umso größeren

Stellenwert für den Patienten einnehmen könnte, gerade wenn die Zeit im Arztgespräch geringer wird.

In unserer Befragung gaben 32% der Patienten an, sich ausreichend über ihre Erkrankung informiert zu fühlen. Es besteht also bei den Befragten ein hoher Bedarf an zusätzlichen Informationen. Bei Rudolph et al. gaben 30% der befragten Patienten mit verschiedenen Tumoren die Note 1 und 50% der Patienten die Note 2 für ihre Behandlung [163]. In einer Studie von 2010 konnte man in persönlichen Interviews mit Patienten mit HGG herausfinden, dass ein besonderes Informationsbedürfnis bezüglich der Diagnose und der Prognose besteht. Aufgrund des schwerwiegenden Krankheitsverlaufes und der damit einhergehenden körperlichen und kognitiven Beeinträchtigung, lässt sich vermuten, dass der Informationsbedarf von Patienten mit HGG besonders groß ist. Überraschend ist daher das Ergebnis von Heese et al., bei dem fast 60% der befragten Gliompatienten ankreuzten, sich „voll und ganz“ informiert zu fühlen [6]. Die Diskrepanz zwischen dieser und unserer Studie könnte durch das unterschiedliche Fragendesign entstanden sein. So kann man in der Studie von Heese et al. beispielsweise nur zwischen „Ja, voll und ganz“, „Ja, mit Einschränkungen“ und „Nein“ wählen, wohingegen in unserer Befragung die Patienten sehr viel mehr Antwortmöglichkeiten und verschiedene Bereiche, wie zum Beispiel Ernährung, Sport oder psychologische Betreuung, auswählen konnten.

Ein hohes Informationsbedürfnis besteht in den Bereichen AT (43%), aktuelle Studien (38%), Sport (25%), Ernährung (28%) und psychologischer Unterstützung (28%). Nach Halkett et al. gibt es große Unterschiede im Informationsbedürfnis von HGG-Patienten [185]. Manche möchten genau wissen wie ihre Lage ist, andere Patienten möchten am liebsten, wenn es nicht positive Informationen sind, gar nichts erfahren. Dementsprechend ist auch deren Informationsstand unterschiedlich. Erwähnenswert ist, dass bei unserer Befragung 16% ihre eigene Diagnose nicht kannten, was diese Theorie unterstützt. Weiterhin hatten 82% keine molekularpathologischen Kenntnisse über ihren Tumor. Diese Abweichungen im Informationsbedürfnis stellen eine Herausforderung für den Behandler dar, zusätzlich limitieren oft kognitive Einschränkungen die Kommunikation mit HGG-Patienten. Trotzdem gilt, dass individuelle Informationen wichtig für Patientenzufriedenheit und das Arzt-Patienten-Verhältnis sind.

5.3 Klinische Studien

Nach wie vor gibt es Hindernisse bei der Rekrutierung von Patienten zu klinischen Studien. Hierzu zählen beispielsweise das Versäumnis des Ansprechens von geeigneten Patienten oder deren negative Einstellung und Informationslücken. Manche Patienten könnten denken, dass mit der Teilnahme ein hohes Risiko für die erfolgreiche Therapie besteht. So wussten beispielsweise in einer Befragung im Oman weniger als 1/3 der Befragten, was klinische Studien überhaupt sind und warum sie konzipiert werden [186]. In Deutschland und in anderen westlichen Ländern gibt es allerdings deutlich mehr Studien als im Oman, was auch ein höheres Bewusstsein der Patienten vermuten lässt. In unserer Befragung können sich 72% der Befragten vorstellen, an aktuellen klinischen Studien teilzunehmen, 21% sogar bei einem höheren Risiko. Dieses Ergebnis entspricht dem von anderen Studien, wobei in den genannten Untersuchungen nicht speziell Hirntumorpatienten, sondern allgemein onkologische Patienten befragt wurden [186-189].

Ein besonders hohes Ergebnis mit 83% Teilnahmebereitschaft konnten Jenkins et al. in Großbritannien erzielen [189]. Die Teilnahmebereitschaft war aber vor allem deshalb so hoch, weil die Patienten unter folgenden Bedingungen zusagten: freiwillige Teilnahme, ausreichende Informationen zur klinischen Studie und ein Rücktrittsrecht. Die Beteiligung an einer klinischen Studie kann also durch umfangreiche Kommunikation und Aufklärung im Vorfeld gefördert werden. So erwartet auch die Mehrheit der Patienten von ihrem behandelnden Arzt über aktuelle klinische Studien aufgeklärt zu werden [186, 188, 190]. In unserer Studie wurden 44% der Befragten vom behandelnden Arzt über die mögliche Teilnahme an aktuellen klinischen Studien informiert, fast die Hälfte jedoch gab an, seit Beginn ihrer Erkrankung noch keine Informationen erhalten zu haben. Es gilt also für die Zukunft im klinischen Alltag das Bewusstsein für eine Teilnahme an aktuellen klinischen Studien zu fördern, sowie Patienten über den Ablauf aufzuklären und mögliche Vorurteile zu nehmen.

5.4 Zweitmeinung

Das Einholen einer Zweitmeinung ist nach wie vor ein kontrovers diskutiertes Thema. In unserer Befragung haben 63% der Befragten keine Zweitmeinung eingeholt. Diejenigen, die allerdings eine Zweitmeinung einholten, taten dies am häufigsten in einem anderen neurochirurgischen Zentrum. In der Literatur variiert dieser Wert zwischen 7% – 36% [167]. In einer aktuellen Studie von Fuchs et al. (2017) konnte mit 34% ein sehr ähnlicher Wert postuliert werden [168]. Alle anderen Studien untersuchten allerdings verschiedene Arten von Tumorpatienten, vor allem Brustkrebspatienten sind häufig Gegenstand der genannten Studien. Eine Studie, die das Einholen einer Zweitmeinung bei HGG-Patienten untersucht, konnte nicht gefunden werden. Die Ursache, warum unser Ergebnis mit 37% im Vergleich mit der Literatur recht hoch ist, kann darin begründet sein, dass in der UCT-Sprechstunde, in der die Patienten befragt wurden, von den behandelnden Ärzten das Einholen einer Zweitmeinung explizit empfohlen wird. Auch in einer koreanischen Studie erkennen 98% der Behandler die Notwendigkeit einer Zweitmeinung an [191].

Das Einholen einer Zweitmeinung kann den Patienten helfen, die Krankheit zu bewältigen. Die Patienten erhalten Sicherheit darüber, ob ihre Behandlung auch die Richtige ist und erlangen ein breiteres Verständnis für ihre Diagnose. Bei einer fehlerhaften Erstmeinung kann eine Zweitmeinung auch die Therapie verbessern. Zu beachten ist dennoch, dass zu viele verschiedene Informationen zu Verunsicherung und Überforderung seitens des Patienten führen können. Beim Einholen einer Zweitmeinung sollte stets darauf geachtet werden, dass wettbewerbliche oder wirtschaftliche Dinge keine Rolle spielen. Um den tatsächlichen positiven Nutzen und die fachliche Qualität einer Zweitmeinung genauer bewerten zu können, fehlen noch randomisierte und kontrollierte Studien. Aber insgesamt schätzen Patienten, die eine zweite Meinung eingeholt haben, diese als hilfreich ein [167]. Sie bemerkten Unterschiede in Umgebung und Kommunikation und waren mit der Qualität der Zweitmeinung sehr zufrieden.

5.5 Diskussion von Patientenkollektiv und Studiendesign

Besonders an unserem Studiendesign ist, dass die befragten Patienten vorher nicht speziell ausgesucht, sondern bei Vorstellung in der Sprechstunde zufällig befragt wurden. Das heterogene Patientenkollektiv wurde gewählt, weil es den Gegebenheiten der alltäglichen Krankenversorgung am ehesten entspricht und somit besonders entscheidungsrelevant ist. Die breite Altersspanne der Stichproben ist für die allgemeine Aussagekraft der Studie von Vorteil. Die hohe Teilnehmerquote von 98% ist weiterhin ein Beweis für die Heterogenität des Probandenkollektivs. Es haben somit nicht nur Patienten teilgenommen, die Interesse an der Thematik „alternative und komplementäre Therapien“ haben.

Die Anzahl von 102 Patienten wurde gewählt, da es sich bei malignen Gliomen um seltene Tumore handelt und diese Zahl für eine statistisch signifikante Auswertung der drei verschiedenen Gruppen ausreichend war. Limitiert wird die Patientenauswahl dadurch, dass die Studie nur an einer einzigen neurochirurgischen Klinik und auf nationaler Ebene stattfand. Die Befragung wurde im Rahmen einer Qualitätssicherung vor Ort persönlich durchgeführt und konnte deshalb nicht auf weitere neurochirurgische Zentren ausgeweitet werden. Eine Befragung an weiteren neurologischen Zentren wäre wünschenswert. Die Länge des Versuchszeitraumes hat sich als ausreichend erwiesen, da die Patienten in der Regel nach 3 – 6 Monaten erneut in der Sprechstunde vorstellig werden und sich somit das Patientenkollektiv nach dem gewählten Befragungszeitraum wiederholt.

Die Befragung wurde ausschließlich von einer Person durchgeführt, um eine Beeinträchtigung der Ergebnisse durch persönliche Präferenzen zu minimieren. Die Datenerhebung erfolgte im Gespräch, da so Rückfragen sofort geklärt und beantwortet werden konnten. Eine Beeinflussung durch den Interviewpartner ist jedoch nicht vollständig auszuschließen. Die persönliche Unterstützung beim Ausfüllen des Fragebogens hat sich als sinnvoll erwiesen, da viele Patienten diese Hilfe in Anspruch nahmen. Ein Vorteil der Befragung ist, dass sie nicht durch den behandelnden Arzt, sondern durch eine dem Patienten unbekannte Studentin durchgeführt wurde. Dadurch sind die Antworten der Patienten nicht durch eine mögliche Gefahr der Kränkung des Interviewpartners beeinträchtigt.

Die Länge des Fragebogens ist mit 10 kurzen Fragen begrenzt. Dies bietet den Vorteil, dass eine Befragung in den Wartezeiten der Sprechstunde möglich ist, was die Teilnahmebereitschaft und Kooperation der Patienten fördert. Durch die eingeschränkte Anzahl an Fragen ist allerdings der Informationsgewinn limitiert. Um die einzelnen Teilaspekte komplementäre Therapien, Informationsbedarf, Zweitmeinung der Studie genauer zu untersuchen, wären weitere Fragen nötig gewesen.

Die Frage nach der genauen Art und Menge der Anwendung von CAM konnte in der vorliegenden Befragung nicht abschließend beantwortet werden. Insbesondere das Problem der fehlenden Kommunikation zwischen Arzt und Patient bezüglich dieses Themas bedarf einer Lösung. Zur abschließenden Beantwortung dieser wichtigen Fragen wären weitere randomisierte kontrollierte Studien nötig, um die genauen Wechsel- und Nebenwirkungen von CAM mit den Standardtherapien zu untersuchen. Eine ausreichende Aufklärung von Behandlern und Patienten müsste erfolgen, sodass die Erkrankten ihrem Wunsch nach der Ausübung von CAM nachgehen können, ohne dass ein potenzieller Schaden entsteht. Diese Untersuchungen sind allerdings aufwendig und ohne entsprechende finanzielle und logistische Unterstützung nicht möglich. Das anerkannte System der Durchführung einer klinischen Studie ist zusätzlich sehr zeitaufwändig, was für Patienten mit einer schnell voranschreitenden Erkrankung wie dem HGG problematisch und frustrierend sein kann. Um dafür Sorge zu tragen, dass die Patienten aus dieser Not heraus toxische Schäden durch die falsche Einnahme von Medikamenten im off-label-use erfahren, wäre es wünschenswert, wenn eine bessere Aufklärung stattfindet. Ist diese aus zeittechnischen Gründen nicht möglich, wäre die Entwicklung einer Broschüre, die über die Anwendung von CAM aufklärt und im Wartezimmer von neurologischen Kliniken zur Verfügung steht, eine mögliche Verbesserung der aktuellen Situation.

6 Zusammenfassung

Neuroonkologische Patienten, die mit der Diagnose eines HGG konfrontiert werden, treten häufig in einen Zustand aus Schock und Ungläubigkeit über. Nach aktuellem wissenschaftlichen Stand gibt es immer noch keine kurative Therapie für die schnell voranschreitende Krankheit. Mit dem Tod konfrontiert suchen viele Patienten aktiv nach zusätzlichen Behandlungen, mit denen sie das Tumorwachstum beeinflussen können. Anlässlich der vorliegenden Arbeit soll das Interesse nach der Anwendung von CAM im Zusammenhang mit soziodemographischen Daten bei Patienten mit malignen Gliomen untersucht werden.

Im Rahmen einer Qualitätssicherung wurden in der UCT-Sprechstunde der Universitätsmedizin Mainz 102 Patienten zufällig vor oder nach ihrer Vorstellung befragt. Grundlage der Befragung war ein anonymer digitaler Fragebogen, der mit Hilfe einer studentischen Hilfskraft während der Wartezeiten ausgefüllt werden konnte. Der Fragebogen wurde nach einer Post-hoc-Analyse der Daten der ERASMUS-Studie konzipiert und enthielt 10 Fragen bezüglich der Themengebiete soziodemographische Daten, CAM und Informationsbedarf. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv und als logistische Regressionsanalyse mit dem Statistikprogramm SPSS und in Zusammenarbeit mit dem IMBEI.

Von den befragten Patienten gaben 41% an, CAM zusätzlich zur Standardtherapie zu nutzen. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Wunsch nach der Nutzung von CAM und allen untersuchten soziodemographischen Daten. Das Interesse an CAM ist bei Frauen und jüngeren Patienten größer als bei Männern und älteren Patienten. Bei einer schlechteren Diagnose besteht auch ein höheres Interesse an CAM. Trotz der hohen Anzahl an Nutzern, suchen nur 7% einen Alternativmediziner auf, für 91% ist der Neurochirurg weiterhin erster Ansprechpartner. Zweitwichtigste Informationsquelle ist für alle Befragten das Internet, an dritter Stelle steht der Hausarzt als Ansprechpartner. Das Interesse an CAM und an Ernährung und Nahrungsergänzungsmitteln ist mit 51% geringfügig höher als die Zahl der tatsächlichen Anwender. Von den befragten Patienten gaben 32% an, sich voll und ganz über ihre Erkrankung informiert zu fühlen.

Die Ergebnisse machen deutlich, dass im klinischen Alltag für Patienten mit malignen Gliomen ein hoher Bedarf zur Nutzung von CAM besteht. Diese Tatsache wird von Behandlern oft übersehen oder unterschätzt. Die behandelnden Ärzte sollten sich der hohen Anzahl an CAM-Nutzern bewusst sein, um potentielle Schäden, Wechselwirkungen und toxische Nebenwirkungen dieser Therapien zu verhindern. Es gilt für die Zukunft vor allem, das Thema CAM offen in den klinischen Alltag zu integrieren und den Patienten wissenschaftlich verlässliche Informationen zu liefern. Die zu Grunde liegenden Bedürfnisse, Wünsche und Erwartungen sowie zusätzlich finanzielle Aspekte müssen dabei vom Gesundheitssystem berücksichtigt und mit dem Patienten besprochen werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland für 2013/2014 - Häufigkeiten und Trends*. Journal,2017. 11. Ausgabe. Berlin
2. Ostrom, Q.T., H. Gittleman, G. Truitt, A. Boscia, C. Kruchko and J.S. Barnholtz-Sloan, *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015*. Neuro Oncol, 2018. **20**(suppl_4): p. iv1-iv86.
3. Stupp, R., W.P. Mason, M.J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M.J. Taphoorn, K. Belanger, A.A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R.C. Janzer, S.K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J.G. Cairncross, E. Eisenhauer and R.O. Mirimanoff, *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*. N Engl J Med, 2005. **352**(10): p. 987-96.
4. Ford, E., S. Catt, A. Chalmers and L. Fallowfield, *Systematic review of supportive care needs in patients with primary malignant brain tumors*. Neuro Oncol, 2012. **14**(4): p. 392-404.
5. Piil, K., J. Jakobsen, K.B. Christensen, M. Juhler, T.C. Guetterman, M.D. Fetters and M. Jarden, *Needs and preferences among patients with high-grade glioma and their caregivers - A longitudinal mixed methods study*. Eur J Cancer Care (Engl), 2018. **27**(2): p. e12806.
6. Heese O, S.M., Nickel S, Berger H, Goldbrunner R, Tonn JC, Bähr O, Steinbach JP, Simon M, Schramm J, Krex D, Schackert G, Reithmeier T, Nikkhah G, Löffler M, Weller M, Westphal M; German Glioma Network, *Complementary therapy use in patients with glioma*. Neurology, 2010. **75**(24): p. 2229-2235.
7. Le Rhun, E., P. Devos, V. Bourg, A. Darlix, V. Lorgis, G. Ahle, M. Boone, L. Taillandier, E. Curtit, L. Gras, C. Lebrun Frenay, D. Gramatzki, C. Ramirez, N. Simon and M. Weller, *Complementary and alternative medicine use in glioma patients in France*. J Neurooncol, 2019. **145**(3): p. 487-499.
8. World Health Organization. *General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine*. [Internet].2000.[zitiert am 26.07.2020]. URL:https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66783/WHO_EDM_TRM_2000.1.pdf
9. Ostrom, Q.T., H. Gittleman, J. Fulop, M. Liu, R. Blanda, C. Kromer, Y. Wolinsky, C. Kruchko and J.S. Barnholtz-Sloan, *CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012*. Neuro-oncology, 2015. **17**(suppl_4): p. iv1-iv62.
10. Savage, N., *Searching for the roots of brain cancer*. Nature, 2018. **561**(7724): p. S50-s51.
11. Louis, D.N., A. Perry, G. Reifenberger, A. von Deimling, D. Figarella-Branger, W.K. Cavenee, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, P. Kleihues and D.W. Ellison, *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Acta Neuropathol, 2016. **131**(6): p. 803-20.
12. Bernstein, M. and M.S. Berger, *Neuro-Oncology-The Essentials*, ed. Kay Conerly. 2015, New York: Thieme Medical Publishers, Inc. 594.
13. Jill S. Barnholtz-Sloan, P., P. Quinn T. Ostrom and D. Cote, *Epidemiology of Brain Tumors*. Neurol Clin, 2018. **36**(3): p. 395-419.
14. P.D.M Weller, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hrsg) *Gliome-Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.

- [Internet] 2014, 5. Auflage [zitiert am 26.07.2020] URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-099l_S2k_Gliome_2015-06-abgelaufen.pdf
15. Stiftung Deutsche Krebshilfe.(Hrsg). *Gehirntumoren-Antworten.Hilfen.Perspektiven*. [Internet] 2016., [zitiert am 26.07.2020] URL: <https://docplayer.org/69060517-Gehirntumoren-1-die-blauen-ratgeber-gehirn-antworten-hilfen-perspektiven.html>
 16. Prof. Dr. med. J.-C. Tonn, P.D.m.F.W.K., PD Dr. med. O Schnell, Prof. Dr. med. B Meyer, Prof. Dr. med. C Belka, Prof. Dr. med. S.E. Combs, Prof. Dr. med. C Lumenta *Hirntumoren und spinale Tumoren*. 2016: München: W. Zuckschwerdt Verlag.
 17. van den Bent, M.J., H.J. Dubbink, Y. Marie, A.A. Brandes, M.J. Taphoorn, P. Wesseling, M. Frenay, C.C. Tijssen, D. Lacombe, A. Idbaih, R. van Marion, J.M. Kros, W.N. Dinjens, T. Gorlia and M. Sanson, *IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group*. Clin Cancer Res, 2010. **16**(5): p. 1597-604.
 18. Yang, P., W. Zhang, Y. Wang, X. Peng, B. Chen, X. Qiu, G. Li, S. Li, C. Wu, K. Yao, W. Li, W. Yan, J. Li, Y. You, C.C. Chen and T. Jiang, *IDH mutation and MGMT promoter methylation in glioblastoma: results of a prospective registry*. Oncotarget, 2015. **6**(38): p. 40896-906.
 19. Wesseling, P., M. van den Bent and A. Perry, *Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers*. Acta Neuropathol, 2015. **129**(6): p. 809-27.
 20. Danussi, C. and J.T. Huse, *Novel insights into the epigenetics of diffuse glioma*. Mol Cell Oncol, 2018. **5**(5): p. e1472055.
 21. Grimm, S.A. and M.C. Chamberlain, *Anaplastic astrocytoma*. CNS Oncol, 2016. **5**(3): p. 145-57.
 22. Cairncross, G., M. Wang, E. Shaw, R. Jenkins, D. Brachman, J. Buckner, K. Fink, L. Souhami, N. Laperriere, W. Curran and M. Mehta, *Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402*. J Clin Oncol, 2013. **31**(3): p. 337-43.
 23. Parvez, K., A. Parvez and G. Zadeh, *The diagnosis and treatment of pseudoprogression, radiation necrosis and brain tumor recurrence*. Int J Mol Sci, 2014. **15**(7): p. 11832-46.
 24. Posti, J.P., M. Bori, T. Kauko, M. Sankinen, J. Nordberg, M. Rahi, J. Frantzen, V. Vuorinen and J.O. Sipila, *Presenting symptoms of glioma in adults*. Acta Neurol Scand, 2015. **131**(2): p. 88-93.
 25. Lucas, J. and G. Zada, *Radiology: Criteria for Determining Response to Treatment and Recurrence of High-Grade Gliomas*. Neurosurgery Clinics of North America, 2012. **23**(2): p. 269-276.
 26. Timmermann, C., *'Just give me the best quality of life questionnaire': the Karnofsky scale and the history of quality of life measurements in cancer trials*. Chronic Illn, 2013. **9**(3): p. 179-90.
 27. Sørensen, J., M. Klee, T. Palshof and H. Hansen, *Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study*. British journal of cancer, 1993. **67**(4): p. 773.
 28. Alphandery, E., *Glioblastoma Treatments: An Account of Recent Industrial Developments*. Front Pharmacol, 2018. **9**: p. 879.

29. Stummer, W., U. Pichlmeier, T. Meinel, O.D. Wiestler, F. Zanella and H.J. Reulen, *Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial*. *Lancet Oncol*, 2006. **7**(5): p. 392-401.
30. Gregoire, V., J.A. Langendijk and S. Nuyts, *Advances in Radiotherapy for Head and Neck Cancer*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(29): p. 3277-84.
31. Balca-Silva, J., D. Matias, A.D. Carmo, A.B. Sarmento-Ribeiro, M.C. Lopes and V. Moura-Neto, *Cellular and molecular mechanisms of glioblastoma malignancy: implications in resistance and therapeutic strategies*. *Semin Cancer Biol*, 2019. **58**: p. 130-141.
32. Kaina, B., M. Christmann, S. Naumann and W.P. Roos, *MGMT: key node in the battle against genotoxicity, carcinogenicity and apoptosis induced by alkylating agents*. *DNA Repair (Amst)*, 2007. **6**(8): p. 1079-99.
33. Maiti, R., *Metronomic chemotherapy*. *J Pharmacol Pharmacother*, 2014. **5**(3): p. 186-92.
34. Das, S., A. Sahgal and J.R. Perry, *Commentary: 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*. *Front Oncol*, 2020. **10**: p. 66.
35. Kortmann, R.D., B. Jeremic, M. Weller, L. Plasswilm and M. Bamberg, *Radiochemotherapy of malignant glioma in adults. Clinical experiences*. *Strahlenther Onkol*, 2003. **179**(4): p. 219-32.
36. Gilbert, M.R., J.J. Dignam, T.S. Armstrong, J.S. Wefel, D.T. Blumenthal, M.A. Vogelbaum, H. Colman, A. Chakravarti, S. Pugh, M. Won, R. Jeraj, P.D. Brown, K.A. Jaeckle, D. Schiff, V.W. Stieber, D.G. Brachman, M. Werner-Wasik, I.W. Tremont-Lukats, E.P. Sulman, K.D. Aldape, W.J. Curran, Jr. and M.P. Mehta, *A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(8): p. 699-708.
37. Bodensohn, R., I. Hadi, D.F. Fleischmann, S. Corradini, N. Thon, J. Rauch, C. Belka and M. Niyazi, *Bevacizumab as a treatment option for radiation necrosis after cranial radiation therapy: a retrospective monocentric analysis*. *Strahlenther Onkol*, 2020. **196**(1): p. 70-76.
38. Taal, W., H.M. Oosterkamp, A.M. Walenkamp, H.J. Dubbink, L.V. Beerepoot, M.C. Hanse, J. Buter, A.H. Honkoop, D. Boerman, F.Y. de Vos, W.N. Dinjens, R.H. Enting, M.J. Taphoorn, F.W. van den Berkmoortel, R.L. Jansen, D. Brandsma, J.E. Bromberg, I. van Heuvel, R.M. Vernhout, B. van der Holt and M.J. van den Bent, *Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(9): p. 943-53.
39. Wick, W., T. Gorlia, M. Bendszus, M. Taphoorn, F. Sahm, I. Harting, A.A. Brandes, W. Taal, J. Domont, A. Idbaih, M. Campone, P.M. Clement, R. Stupp, M. Fabbro, E. Le Rhun, F. Dubois, M. Weller, A. von Deimling, V. Golfopoulos, J.C. Bromberg, M. Platten, M. Klein and M.J. van den Bent, *Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **377**(20): p. 1954-1963.
40. Benson, L., *Tumor Treating Fields Technology: Alternating Electric Field Therapy for the Treatment of Solid Tumors*. *Seminars in oncology nursing*, 2018. **34**(2): p. 137-150.

41. Mun, E.J., H.M. Babiker, U. Weinberg, E.D. Kirson and D.D. Von Hoff, *Tumor-treating fields: a fourth modality in cancer treatment*. *Clinical Cancer Research*, 2018. **24**(2): p. 266-275.
42. Zhu, P. and J.J. Zhu, *Tumor treating fields: a novel and effective therapy for glioblastoma: mechanism, efficacy, safety and future perspectives*. *Chin Clin Oncol*, 2017. **6**(4): p. 41.
43. Senior, K., *Electrical killing fields for cancer cells*. *The Lancet Oncology*, 2007. **8**(7): p. 578.
44. Kinzel A Storaas E, Weinberg U. *Current Status of Tumor Treating Fields (TTF) Therapy (Optune™, formerly NovoTTF™-100A System) for Glioblastoma*. [Internet], 2016.[zitiert am 26.07.2020] URL: <https://onkonytt.no/current-status-of-tumor-treating-fields-ttf-therapy-optune-formerly-novottf-100a-system-for-glioblastoma/>
45. Stupp, R., S. Taillibert, A.A. Kanner, S. Kesari, D.M. Steinberg, S.A. Toms, L.P. Taylor, F. Lieberman, A. Silvani, K.L. Fink, G.H. Barnett, J.J. Zhu, J.W. Henson, H.H. Engelhard, T.C. Chen, D.D. Tran, J. Sroubek, N.D. Tran, A.F. Hottinger, J. Landolfi, R. Desai, M. Caroli, Y. Kew, J. Honnorat, A. Idbaih, E.D. Kirson, U. Weinberg, Y. Palti, M.E. Hegi and Z. Ram, *Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial*. *Jama*, 2015. **314**(23): p. 2535-43.
46. Bernard-Arnoux, F., M. Lamure, F. Ducray, G. Aulagner, J. Honnorat and X. Armoiry, *The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma*. *Neuro-oncology*, 2016. **18**(8): p. 1129-1136.
47. Mehta, A.M., A.M. Sonabend and J.N. Bruce, *Convection-Enhanced Delivery*. *Neurotherapeutics*, 2017. **14**(2): p. 358-371.
48. Jahangiri, A., A.T. Chin, P.M. Flanigan, R. Chen, K. Bankiewicz and M.K. Aghi, *Convection-enhanced delivery in glioblastoma: a review of preclinical and clinical studies*. *J Neurosurg*, 2017. **126**(1): p. 191-200.
49. Ashby, L.S., K.A. Smith and B. Stea, *Gliadel wafer implantation combined with standard radiotherapy and concurrent followed by adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic literature review*. *World J Surg Oncol*, 2016. **14**(1): p. 225.
50. Michael Burger, Johann Wolfgang Goethe University Hospital. *Intracranial Injection of NK-92/5.28.z Cells in Patients With Recurrent HER2-positive Glioblastoma*. [Internet] [zitiert am 26.06.2020]; Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03383978>.
51. Nissen, N., S. Schunder-Tatzber, W. Weidenhammer and H. Johannessen, *What attitudes and needs do citizens in Europe have in relation to complementary and alternative medicine?* *Forsch Komplementmed*, 2012. **19 Suppl 2**: p. 9-17.
52. Horneber, M., G. Bueschel, G. Dennert, D. Less, E. Ritter and M. Zwahlen, *How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis*. *Integr Cancer Ther*, 2012. **11**(3): p. 187-203.
53. Bozza, C., E. Agostinetti, L. Gerratana and F. Puglisi, *[Complementary and alternative medicine in oncology]*. *Recenti Prog Med*, 2015. **106**(12): p. 601-7.
54. Thiese, M.S., *Observational and interventional study design types; an overview*. *Biochem Med (Zagreb)*, 2014. **24**(2): p. 199-210.
55. Heinzl, D.S., *Wie Humanarzneimittel geprüft werden*. *Pharmazeutische Zeitung*, 2011, 25.07.2011. **30**: p. [zitiert am 27.07.2020]. URL:

- <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-302011/wie-humanarzneimittel-geprueft-werden/>.
56. Falkenberg, T., G. Lewith, P. Roberti di Sarsina, K. von Ammon, K. Santos-Rey, J. Hok, M. Frei-Erb, J. Vas, R. Saller and B. Uehleke, *Towards a pan-European definition of complementary and alternative medicine--a realistic ambition?* Forsch Komplementmed, 2012. **19 Suppl 2**: p. 6-8.
 57. NCCIH. *Complementary, alternative, or integrative health: What's in a name.* Journal, 2015. [Internet]. veröffentlicht 2008, aktualisiert 2015, Washington, DC [zitiert am 27.07.2020]. URL: <https://nccih.nih.gov/health/whatiscam>
 58. Chawla, H., *Patenting of biological material and biotechnology.* Journal of Intellectual Property Rights, 2005. **10**: p. 44-51.
 59. Williams, B., *Surviving "Terminal" Cancer: Clinical Trials, Drug Cocktails, and Other Treatments Your Oncologist Won't Tell You About.* Vol. 2002. 2002, Minneapolis: Fairview Press. 275.
 60. Sun, C., A.H. Rosendahl, X.D. Wang, D.Q. Wu and R. Andersson, *Polysaccharide-K (PSK) in cancer--old story, new possibilities?* Curr Med Chem, 2012. **19**(5): p. 757-62.
 61. Fisher, M. and L.X. Yang, *Anticancer effects and mechanisms of polysaccharide-K (PSK): implications of cancer immunotherapy.* Anticancer Res, 2002. **22**(3): p. 1737-54.
 62. Jiménez-Medina, E., E. Berruguilla, I. Romero, I. Algarra, A. Collado, F. Garrido and A. Garcia-Lora, *The immunomodulator PSK induces in vitro cytotoxic activity in tumour cell lines via arrest of cell cycle and induction of apoptosis.* BMC Cancer, 2008. **8**: p. 78.
 63. Tsukagoshi, S., Y. Hashimoto, G. Fujii, H. Kobayashi, K. Nomoto and K. Orita, *Krestin (PSK).* Cancer Treat Rev, 1984. **11**(2): p. 131-55.
 64. Kaneko, S., H. Abe, T. Aida, K. Tokuda, M. Tsuru, K. Kitaoka, M. Sato, T. Iwakuma, K. Ueno and T. Kashiwaba, *Evaluation of radiation immunochemotherapy in the treatment of malignant glioma. Combined use of ACNU, VCR and PS-K.* [Hokkaido igaku zasshi] The Hokkaido journal of medical science, 1983. **58**(6): p. 622-630.
 65. Fritz, H., D.A. Kennedy, M. Ishii, D. Fergusson, R. Fernandes, K. Cooley and D. Seely, *Polysaccharide K and Coriolus versicolor extracts for lung cancer: a systematic review.* Integr Cancer Ther, 2015. **14**(3): p. 201-11.
 66. Oba, K., S. Teramukai, M. Kobayashi, T. Matsui, Y. Kodera and J. Sakamoto, *Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with polysaccharide K for patients with curative resections of gastric cancer.* Cancer Immunology, Immunotherapy, 2007. **56**(6): p. 905.
 67. LSchwartz, L., *Combination of metabolic treatment of aggressive primary brain tumour and multiple metastases of the brain.* Cancer Res Oncol, 2016. **2**: p. 019.
 68. Massi, P., M. Valenti, M. Solinas and D. Parolaro, *Molecular mechanisms involved in the antitumor activity of cannabinoids on gliomas: role for oxidative stress.* Cancers (Basel), 2010. **2**(2): p. 1013-26.
 69. Velasco, G., I. Galve-Roperh, C. Sanchez, C. Blazquez and M. Guzman, *Hypothesis: cannabinoid therapy for the treatment of gliomas?* Neuropharmacology, 2004. **47**(3): p. 315-23.
 70. Blazquez, C., L. Gonzalez-Feria, L. Alvarez, A. Haro, M.L. Casanova and M. Guzman, *Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas.* Cancer Res, 2004. **64**(16): p. 5617-23.

71. Susan Short, C.T., Lucy Brazil, Catherine McBain, Brian Haylock, Christopher Herbert, Michael Sabel, Rainer Fietkau, Jens Panse, Joerg Berrouschot, Brian Clark, Mohan Hingorani. *A Safety Study of Sativex Compared With Placebo (Both With Dose-intense Temozolomide) in Recurrent Glioblastoma Patients*. Journal, 2016. [Internet]. 2016. [zitiert am 27.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812616>
72. Lopez-Valero, I., C. Saiz-Ladera, S. Torres, S. Hernandez-Tiedra, E. Garcia-Taboada, F. Rodriguez-Fornes, M. Barba, D. Davila, N. Salvador-Tormo, M. Guzman, J.M. Sepulveda, P. Sanchez-Gomez, M. Lorente and G. Velasco, *Targeting Glioma Initiating Cells with A combined therapy of cannabinoids and temozolomide*. Biochem Pharmacol, 2018. **157**: p. 266-274.
73. Lopez-Valero, I., S. Torres, M. Salazar-Roa, E. Garcia-Taboada, S. Hernandez-Tiedra, M. Guzman, J.M. Sepulveda, G. Velasco and M. Lorente, *Optimization of a preclinical therapy of cannabinoids in combination with temozolomide against glioma*. Biochem Pharmacol, 2018. **157**: p. 275-284.
74. Dützmänn, S., C. Schiborr, A. Kocher, U. Pilatus, E. Hattingen, J. Weissenberger, F. Geßler, J. Quick-Weller, K. Franz, V. Seifert, J. Frank and C. Senft, *Intratumoral Concentrations and Effects of Orally Administered Micellar Curcuminoids in Glioblastoma Patients*. Nutr Cancer, 2016. **68**(6): p. 943-948.
75. Wang, X., J. Deng, J. Yuan, X. Tang, Y. Wang, H. Chen, Y. Liu and L. Zhou, *Curcumin exerts its tumor suppressive function via inhibition of NEDD4 oncoprotein in glioma cancer cells*. Int J Oncol, 2017. **51**(2): p. 467-477.
76. Senft, C., M. Polacin, M. Priester, V. Seifert, D. Kogel and J. Weissenberger, *The nontoxic natural compound Curcumin exerts anti-proliferative, anti-migratory, and anti-invasive properties against malignant gliomas*. BMC Cancer, 2010. **10**: p. 491.
77. Ammon, H.P., *Boswellic Acids and Their Role in Chronic Inflammatory Diseases*. Adv Exp Med Biol, 2016. **928**: p. 291-327.
78. Kirste, S., M. Treier, S.J. Wehrle, G. Becker, M. Abdel-Tawab, K. Gerbeth, M.J. Hug, B. Lubrich, A.L. Grosu and F. Momm, *Boswellia serrata acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial*. Cancer, 2011. **117**(16): p. 3788-95.
79. Wang, J., Q. Qi, Z. Feng, X. Zhang, B. Huang, A. Chen, L. Prestegarden, X. Li and J. Wang, *Berberine induces autophagy in glioblastoma by targeting the AMPK/mTOR/ULK1-pathway*. Oncotarget, 2016. **7**(41): p. 66944-66958.
80. Gansauge, F., M. Ramadani, M. Schwarz, H.G. Beger, E. Lotspeich and B. Poch, *The clinical efficacy of adjuvant systemic chemotherapy with gemcitabine and NSC-631570 in advanced pancreatic cancer*. Hepatogastroenterology, 2007. **54**(75): p. 917-20.
81. Heinemann, P.D.m.V., *Aktuelle Standards in der Therapie des Pankreaskarzinoms*. Im Fokus Onkologie, 2009. **5**: p. 70-74.
82. National Cancer Institute Dictionary of Cancer Terms. *A Research of Berberine Hydrochloride to Prevent Colorectal Adenomas in Patients With Previous Colorectal Cancer*. Journal, 2018 (11.12. 2018). [Internet]. 11.12.2018. [zitiert am 27.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03281096>
83. Hospital, F.C. *Gefitinib and Berberine in the First-line Treatment of Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutation (Geber)*. [Internet] 2018 [09.12.2018] [zitiert am 26.06.2020]; Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/supportive-care>.

84. Witcher, K.J., R.P. Novick and P.M. Schlievert, *Modulation of immune cell proliferation by glycerol monolaurate*. Clin Diagn Lab Immunol, 1996. **3**(1): p. 10-3.
85. de Oliveira, M.R., *The Effects of Ellagic Acid upon Brain Cells: A Mechanistic View and Future Directions*. Neurochem Res, 2016. **41**(6): p. 1219-28.
86. Paller, C.J., X. Ye, P.J. Wozniak, B.K. Gillespie, P.R. Sieber, R.H. Greengold, B.R. Stockton, B.L. Hertzman, M.D. Efros, R.P. Roper, H.R. Liker and M.A. Carducci, *A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2013. **16**(1): p. 50-5.
87. Das, A., N.L. Banik and S.K. Ray, *Garlic compounds generate reactive oxygen species leading to activation of stress kinases and cysteine proteases for apoptosis in human glioblastoma T98G and U87MG cells*. Cancer, 2007. **110**(5): p. 1083-95.
88. Chen, T.C., W. Wang, E.B. Golden, S. Thomas, W. Sivakumar, F.M. Hofman, S.G. Louie and A.H. Schönthal, *Green tea epigallocatechin gallate enhances therapeutic efficacy of temozolomide in orthotopic mouse glioblastoma models*. Cancer letters, 2011. **302**(2): p. 100-108.
89. Atefeh, Z., C. Vahid, N. Hasan, A. Saeed and H. Mahnaz, *Combination Treatment of Glioblastoma by Low-Dose Radiation and Genistein*. Curr Radiopharm, 2016. **9**(3): p. 258-263.
90. Khoshyomn, S., D. Nathan, G.C. Manske, T.M. Osler and P.L. Penar, *Synergistic effect of genistein and BCNU on growth inhibition and cytotoxicity of glioblastoma cells*. J Neurooncol, 2002. **57**(3): p. 193-200.
91. Puri, T., S. Goyal, P.K. Julka, O. Nair, D.N. Sharma and G.K. Rath, *Lycopene in treatment of high-grade gliomas: a pilot study*. Neurol India, 2010. **58**(1): p. 20-3.
92. Ko, J.H., G. Sethi, J.Y. Um, M.K. Shanmugam, F. Arfuso, A.P. Kumar, A. Bishayee and K.S. Ahn, *The Role of Resveratrol in Cancer Therapy*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(12).
93. Lin, C.-J., C.-C. Lee, Y.-L. Shih, T.-Y. Lin, S.-H. Wang, Y.-F. Lin and C.-M. Shih, *Resveratrol enhances the therapeutic effect of temozolomide against malignant glioma in vitro and in vivo by inhibiting autophagy*. Free Radical Biology and Medicine, 2012. **52**(2): p. 377-391.
94. Elhag, R., E.A. Mazzio and K.F. Soliman, *The effect of silibinin in enhancing toxicity of temozolomide and etoposide in p53 and PTEN-mutated resistant glioma cell lines*. Anticancer Res, 2015. **35**(3): p. 1263-9.
95. Zhang, M., Y. Liu, Y. Gao and S. Li, *Silibinin-induced glioma cell apoptosis by PI3K-mediated but Akt-independent downregulation of FoxM1 expression*. Eur J Pharmacol, 2015. **765**: p. 346-54.
96. Lenzi, M., C. Fimognari and P. Hrelia, *Sulforaphane as a promising molecule for fighting cancer*. Cancer Treat Res, 2014. **159**: p. 207-23.
97. Hernandez, J.J., M. Prysxlak, L. Smith, C. Yanchus, N. Kurji, V.M. Shahani and S.V. Molinski, *Giving Drugs a Second Chance: Overcoming Regulatory and Financial Hurdles in Repurposing Approved Drugs As Cancer Therapeutics*. Front Oncol, 2017. **7**: p. 273.
98. Oprea, T.I. and J. Mestres, *Drug repurposing: far beyond new targets for old drugs*. Aaps j, 2012. **14**(4): p. 759-63.

99. Shoaib, M., M.A. Kamal and S.M.D. Rizvi, *Repurposed Drugs as Potential Therapeutic Candidates for the Management of Alzheimer's Disease*. *Curr Drug Metab*, 2017. **18**(9): p. 842-852.
100. Kast, R.E., J.A. Boockvar, A. Brüning, F. Cappello, W.W. Chang, B. Cvek, Q.P. Dou, A. Duenas-Gonzalez, T. Efferth, D. Focosi, S.H. Ghaffari, G. Karpel-Massler, K. Ketola, A. Khoshnevisan, D. Keizman, N. Magné, C. Marosi, K. McDonald, M. Muñoz, A. Paranjpe, M.H. Pourgholami, I. Sardi, A. Sella, K.S. Srivenugopal, M. Tuccori, W. Wang, C.R. Wirtz and M.E. Halatsch, *A conceptually new treatment approach for relapsed glioblastoma: coordinated undermining of survival paths with nine repurposed drugs (CUSP9) by the International Initiative for Accelerated Improvement of Glioblastoma Care*. *Oncotarget*, 2013. **4**(4): p. 502-30.
101. Kast, R.E., G. Karpel-Massler and M.E. Halatsch, *CUSP9* treatment protocol for recurrent glioblastoma: aprepitant, artesunate, auranofin, captopril, celecoxib, disulfiram, itraconazole, ritonavir, sertraline augmenting continuous low dose temozolomide*. *Oncotarget*, 2014. **5**(18): p. 8052-82.
102. Halatsch, M.E.K., R.E.; Karpel-Massler, G.; Schmitz, B.; Zolk, O.; Bullinger, L.; Mayer-Steinacker, R.; Maier, L.; Scheuerle, A.; Mayer, B.; Schmidt, C.; Zeiler, K.; Elshaer, Z.; Awad, F.; Panther, P.; Schmelzle, B.; Beckers, K.; Siegelin, M.D.; Westhoff, M.A.; Wirtz, C.R.; Bouche, G.; Heiland, T., *Interim results from a proof-of-concept clinical trial assessing the safety of the coordinated undermining of survival paths by 9 repurposed drugs (version 3) combined with metronomic temozolomide (CUSP9v3) protocol for recurrent glioblastoma*. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie. 70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), 2019, DOI: 10.3205/19dgn420.
103. Friesen, C., I. Hormann, M. Roscher, I. Fichtner, A. Alt, R. Hilger, K.M. Debatin and E. Miltner, *Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma*. *Cell Cycle*, 2014. **13**(10): p. 1560-70.
104. Onken, J., C. Friesen, P. Vajkoczy and M. Misch, *Safety and Tolerance of D,L-Methadone in Combination with Chemotherapy in Patients with Glioma*. *Anticancer Res*, 2017. **37**(3): p. 1227-1235.
105. Reddy, A., U.S. Schuler, M. de la Cruz, S. Yennurajalingam, J. Wu, D. Liu and E. Bruera, *Overall Survival among Cancer Patients Undergoing Opioid Rotation to Methadone Compared to Other Opioids*. *J Palliat Med*, 2017. **20**(6): p. 656-661.
106. Sunilkumar, M.M. and K. Lockman, *Practical Pharmacology of Methadone: A Long-acting Opioid*. *Indian J Palliat Care*, 2018. **24**(Suppl 1): p. S10-s14.
107. Benjamin, D., M. Colombi, S.K. Hindupur, C. Betz, H.A. Lane, M.Y.M. El-Shemerly, M. Lu, L. Quagliata, L. Terracciano, S. Moes, T. Sharpe, A. Wodnar-Filipowicz, C. Moroni and M.N. Hall, *Syrosingopine sensitizes cancer cells to killing by metformin*. *Science Advances*, 2016. **2**(12): p. e1601756.
108. Xu, H., K. Chen, X. Jia, Y. Tian, Y. Dai, D. Li, J. Xie, M. Tao and Y. Mao, *Metformin Use Is Associated With Better Survival of Breast Cancer Patients With Diabetes: A Meta-Analysis*. *Oncologist*, 2015. **20**(11): p. 1236-44.
109. Mei, Z.B., Z.J. Zhang, C.Y. Liu, Y. Liu, A. Cui, Z.L. Liang, G.H. Wang and L. Cui, *Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *PLoS One*, 2014. **9**(3): p. e91818.

110. Coyle, C., F.H. Cafferty, C. Vale and R.E. Langley, *Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Oncol*, 2016. **27**(12): p. 2184-2195.
111. Yu, Z., G. Zhao, G. Xie, L. Zhao, Y. Chen, H. Yu, Z. Zhang, C. Li and Y. Li, *Metformin and temozolomide act synergistically to inhibit growth of glioma cells and glioma stem cells in vitro and in vivo*. *Oncotarget*, 2015. **6**(32): p. 32930-43.
112. Schonthal, A.H., *Exploiting cyclooxygenase-(in)dependent properties of COX-2 inhibitors for malignant glioma therapy*. *Anticancer Agents Med Chem*, 2010. **10**(6): p. 450-61.
113. Debucquoy, A., S. Roels, L. Goethals, L. Libbrecht, E. Van Cutsem, K. Geboes, F. Penninckx, A. D'Hoore, W.H. McBride and K. Haustermans, *Double blind randomized phase II study with radiation+5-fluorouracil+-celecoxib for resectable rectal cancer*. *Radiother Oncol*, 2009. **93**(2): p. 273-8.
114. Mohammadianpanah, M., S. Razmjou-Ghalaei, A. Shafizad, Y. Ashouri-Taziani, B. Khademi, N. Ahmadloo, M. Ansari, S. Omidvari, A. Mosalaei and M. Mosleh-Shirazi, *Efficacy and safety of concurrent chemoradiation with weekly cisplatin & low-dose celecoxib in locally advanced undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: A phase II-III clinical trial*. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2011. **7**(4): p. 442-447.
115. Pannullo, S.C., J. Burton, J. Serventi, P. Stieg, H. Subramanian, R. Elsoueidi, I. El-Jassous and C. Balmaceda, *Phase I/II trial of twice-daily temozolomide and celecoxib for treatment of relapsed malignant glioma: Final data*. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. **24**(18_suppl): p. 1519-1519.
116. Kesari, S., D. Schiff, L. Doherty, D.C. Gigas, T.T. Batchelor, A. Muzikansky, A. O'Neill, J. Drappatz, A.S. Chen-Plotkin, N. Ramakrishna, S.E. Weiss, B. Levy, J. Bradshaw, J. Kracher, A. Laforme, P.M. Black, J. Folkman, M. Kieran and P.Y. Wen, *Phase II study of metronomic chemotherapy for recurrent malignant gliomas in adults*. *Neuro Oncol*, 2007. **9**(3): p. 354-63.
117. Walbert, T., M.R. Gilbert, M.D. Groves, V.K. Puduvalli, W.K. Yung, C.A. Conrad, G.C. Bobustuc, H. Colman, S.H. Hsu, B.N. Bekele, W. Qiao and V.A. Levin, *Combination of 6-thioguanine, capecitabine, and celecoxib with temozolomide or lomustine for recurrent high-grade glioma*. *J Neurooncol*, 2011. **102**(2): p. 273-80.
118. McFaline-Figueroa, J.R. and P.Y. Wen, *The Viral Connection to Glioblastoma*. *Current Infectious Disease Reports*, 2017. **19**(2): p. 5.
119. Cobbs, C.S., L. Harkins, M. Samanta, G.Y. Gillespie, S. Bharara, P.H. King, L.B. Nabors, C.G. Cobbs and W.J. Britt, *Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma*. *Cancer Res*, 2002. **62**(12): p. 3347-50.
120. Mitchell, D.A., W. Xie, R. Schmittling, C. Learn, A. Friedman, R.E. McLendon and J.H. Sampson, *Sensitive detection of human cytomegalovirus in tumors and peripheral blood of patients diagnosed with glioblastoma*. *Neuro-oncology*, 2008. **10**(1): p. 10-18.
121. Lucas, K.G., L. Bao, R. Bruggeman, K. Dunham and C. Specht, *The detection of CMV pp65 and IE1 in glioblastoma multiforme*. *Journal of neuro-oncology*, 2011. **103**(2): p. 231-238.
122. Lau, S.K., Y.-Y. Chen, W.-G. Chen, D.J. Diamond, A.N. Mamelak, J.A. Zaia and L.M. Weiss, *Lack of association of cytomegalovirus with human brain tumors*. *Modern Pathology*, 2005. **18**(6): p. 838-843.
123. Priel, E., A. Wohl, M. Teperberg, D. Nass and Z.R. Cohen, *Human cytomegalovirus viral load in tumor and peripheral blood samples of patients*

- with malignant gliomas*. Journal of Clinical Neuroscience, 2015. **22**(2): p. 326-330.
124. Stragliotto, G., A. Rahbar, N.W. Solberg, A. Lilja, C. Taher, A. Orrego, B. Bjurman, C. Tammik, P. Skarman, I. Peredo and C. Söderberg-Nauclér, *Effects of valganciclovir as an add-on therapy in patients with cytomegalovirus-positive glioblastoma: A randomized, double-blind, hypothesis-generating study*. International Journal of Cancer, 2013. **133**(5): p. 1204-1213.
125. Peng, C., J. Wang, J.P. Tanksley, B.C. Mobley, G.D. Ayers, P.L. Moots and S.W. Clark, *Valganciclovir and bevacizumab for recurrent glioblastoma: A single-institution experience*. Mol Clin Oncol, 2016. **4**(2): p. 154-158.
126. Chen, Y., Y.-H. Tsai and S.-H. Tseng, *Valproic acid affected the survival and invasiveness of human glioma cells through diverse mechanisms*. Journal of neuro-oncology, 2012. **109**(1): p. 23-33.
127. Fu, J., C.-J. Shao, F.-R. Chen, H.-K. Ng and Z.-P. Chen, *Autophagy induced by valproic acid is associated with oxidative stress in glioma cell lines*. Neuro-oncology, 2009. **12**(4): p. 328-340.
128. Hoja, S., M. Schulze, M. Rehli, M. Proescholdt, C. Herold-Mende, P. Hau and M.J. Riemenschneider, *Molecular dissection of the valproic acid effects on glioma cells*. Oncotarget, 2016. **7**(39): p. 62989-63002.
129. Wolff, J.E.A., P.H. Driever, B. Erdlenbruch, R.D. Kortmann, S. Rutkowski, T. Pietsch, C. Parker, M.W. Metz, A. Gnekow and C.M. Kramm, *Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol*. Cancer, 2010. **116**(3): p. 705-712.
130. Su, J.M., X.N. Li, P. Thompson, C.N. Ou, A.M. Ingle, H. Russell, C.C. Lau, P.C. Adamson and S.M. Blaney, *Phase 1 study of valproic acid in pediatric patients with refractory solid or CNS tumors: a children's oncology group report*. Clin Cancer Res, 2011. **17**(3): p. 589-97.
131. Bobustuc, G.C., C.H. Baker, A. Limaye, W.D. Jenkins, G. Pearl, N.G. Avgeropoulos and S.D. Konduri, *Levetiracetam enhances p53-mediated MGMT inhibition and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide*. Neuro Oncol, 2010. **12**(9): p. 917-27.
132. Kim, Y.-H., T. Kim, J.-D. Joo, J.H. Han, Y.J. Kim, I.A. Kim, C.-H. Yun and C.-Y. Kim, *Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multiforme*. Cancer, 2015. **121**(17): p. 2926-2932.
133. Carpentier, A.F., D. Ferrari, O. Bailon, R. Ursu, C. Banissi, A.L. Dubessy, C. Belin and C. Levy, *Steroid-sparing effects of angiotensin-II inhibitors in glioblastoma patients*. Eur J Neurol, 2012. **19**(10): p. 1337-42.
134. Kourilsky, A., G. Bertrand, R. Ursu, J. Doridam, C. Barlog, T. Faillot, E. Mandonnet, C. Belin, C. Levy and A.F. Carpentier, *Impact of Angiotensin-II receptor blockers on vasogenic edema in glioblastoma patients*. J Neurol, 2016. **263**(3): p. 524-30.
135. Chang, P.-Y.e.a., *Propranolol reduces Cancer risk: a population-based cohort study*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(27): p. e1097.
136. Jutten, B., T.G. Keulers, M.B. Schaaf, K. Savelkoul, J. Theys, P.N. Span, M.A. Vooijs, J. Bussink and K.M. Rouschop, *EGFR overexpressing cells and tumors are dependent on autophagy for growth and survival*. Radiother Oncol, 2013. **108**(3): p. 479-83.
137. Lefranc, F., S. James, I. Camby, J.F. Gaussin, F. Darro, J. Brotchi, J. Gabius and R. Kiss, *Combined cimetidine and temozolomide, compared with*

- temozolomide alone: significant increases in survival in nude mice bearing U373 human glioblastoma multiforme orthotopic xenografts.* J Neurosurg, 2005. **102**(4): p. 706-14.
138. Walker, A.J., T. Card, T.E. Bates and K. Muir, *Tricyclic antidepressants and the incidence of certain cancers: a study using the GPRD.* Br J Cancer, 2011. **104**(1): p. 193-7.
139. Kumar, K., S. Wigfield, H.E. Gee, C.M. Devlin, D. Singleton, J.L. Li, F. Buffa, M. Huffman, A.L. Sinn, J. Silver, H. Turley, R. Leek, A.L. Harris and M. Ivan, *Dichloroacetate reverses the hypoxic adaptation to bevacizumab and enhances its antitumor effects in mouse xenografts.* J Mol Med (Berl), 2013. **91**(6): p. 749-58.
140. Huang, J.L.C., Jian & Gujar, Amit & Tran, David & Craig Lockhart, A & DeWees, Todd & Tsien, Christina & Kim, Albert., *A phase I study to repurpose disulfiram in combination with temozolomide to treat newly diagnosed glioblastoma after chemoradiotherapy.* Journal of Neuro-Oncology., 2016. **128**(2): p. 259-266.
141. Lu, Z.N., B. Tian and X.L. Guo, *Repositioning of proton pump inhibitors in cancer therapy.* Cancer Chemother Pharmacol, 2017. **80**(5): p. 925-937.
142. A, D.I.C., G. Carrabba, G. Lanfranchi, C. Menghetti, P. Rampini and M. Caroli, *Continuous tamoxifen and dose-dense temozolomide in recurrent glioblastoma.* Anticancer Res, 2013. **33**(8): p. 3383-9.
143. Lissoni, P., *Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms.* Pathol Biol (Paris), 2007. **55**(3-4): p. 201-4.
144. Jones, D., L. Cohen, A.G. Rieber, D. Urbauer, B. Fellman, M.J. Fisch and A. Nazario, *Complementary and Alternative Medicine Use in Minority and Medically Underserved Oncology Patients: Assessment and Implications.* Integr Cancer Ther, 2018. **17**(2): p. 371-379.
145. McDonald, T.J.W. and M.C. Cervenka, *Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders.* Neurotherapeutics, 2018. **15**(4): p. 1018-1031.
146. Rieger, J., O. Bahr, G.D. Maurer, E. Hattingen, K. Franz, D. Brucker, S. Walenta, U. Kammerer, J.F. Coy, M. Weller and J.P. Steinbach, *ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma.* Int J Oncol, 2014. **44**(6): p. 1843-52.
147. Liu, J., X. Li, J. Liu, L. Ma, X. Li and V. Fonnebo, *Traditional Chinese medicine in cancer care: a review of case reports published in Chinese literature.* Forsch Komplementmed, 2011. **18**(5): p. 257-63.
148. White, J.D., H. Lin, L. Jia, R.S. Wu, S. Lam, J. Li, J. Dou, N. Kumar, L. Lin and L. Lao, *Proceedings of the Strategy Meeting for the Development of an International Consortium for Chinese Medicine and Cancer.* J Glob Oncol, 2017. **3**(6): p. 814-822.
149. Deshmukh, V., A. Kulkarni, S. Bhargava, T. Patil, V. Ramdasi, S. Gangal, V. Godse, S. Datar, S. Gujar and S. Sardeshmukh, *Effectiveness of combinations of Ayurvedic drugs in alleviating drug toxicity and improving quality of life of cancer patients treated with chemotherapy.* Support Care Cancer, 2014. **22**(11): p. 3007-15.
150. Network, N.C.C. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Distress Management.* NCCN. org. [Internet] 2017 [zitiert am 26.06.2020]; Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf

151. Gotz, A., A. Kroner, D. Staudacher and R. Spirig, *Introduction of the distress thermometer on an oncological ward*. Pflege, 2017. **30**(5): p. 289-297.
152. Zabora, J., K. BrintzenhofeSzoc, B. Curbow, C. Hooker and S. Piantadosi, *The prevalence of psychological distress by cancer site*. Psychooncology, 2001. **10**(1): p. 19-28.
153. Singer, S., J. Roick, H. Danker, R.D. Kortmann, K. Papsdorf, S. Taubenheim, M. Renovanz, K. Jahne and J. Meixensberger, *Psychiatric co-morbidity, distress, and use of psycho-social services in adult glioma patients-a prospective study*. Acta Neurochir (Wien), 2018. **160**(6): p. 1187-1194.
154. Renovanz, M., M. Hechtner, M. Janko, K. Kohlmann, J. Coburger, M. Nadji-Ohl, J. Konig, F. Ringel, S. Singer and A.K. Hickmann, *Factors associated with supportive care needs in glioma patients in the neuro-oncological outpatient setting*. J Neurooncol, 2017. **133**(3): p. 653-662.
155. Walbert, T. and K. Chasteen, *Palliative and supportive care for glioma patients*. Cancer Treat Res, 2015. **163**: p. 171-84.
156. Ostgathe, C., J. Gaertner, M. Kotterba, S. Klein, G. Lindena, F. Nauck, L. Radbruch and R. Voltz, *Differential palliative care issues in patients with primary and secondary brain tumours*. Support Care Cancer, 2010. **18**(9): p. 1157-63.
157. Karimi, M. and J. Brazier, *Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference?* Pharmacoeconomics, 2016. **34**(7): p. 645-9.
158. Dirven, L., J.C. Reijneveld and M.J. Taphoorn, *Health-related quality of life or quantity of life: a difficult trade-off in primary brain tumors?* Seminars in oncology, 2014. **41**(4): p. 541-552.
159. Hickmann, A.K., M. Nadji-Ohl, M. Haug, N.J. Hopf, O. Ganslandt, A. Giese and M. Renovanz, *Suicidal ideation, depression, and health-related quality of life in patients with benign and malignant brain tumors: a prospective observational study in 83 patients*. Acta Neurochir (Wien), 2016. **158**(9): p. 1669-82.
160. Aaronson, N.K., M.J. Taphoorn, J.J. Heimans, T.J. Postma, C.M. Gundy, G.N. Beute, B.J. Slotman and M. Klein, *Compromised health-related quality of life in patients with low-grade glioma*. J Clin Oncol, 2011. **29**(33): p. 4430-5.
161. Efficace, F. and M. Taphoorn, *Methodological issues in designing and reporting health-related quality of life in cancer clinical trials: the challenge of brain cancer studies*. Journal of neuro-oncology, 2012. **108**(2): p. 221-226.
162. Fox, S., E.R. Laws, Jr., F. Anderson, Jr. and E. Farace, *Complementary therapy use and quality of life in persons with high-grade gliomas*. J Neurosci Nurs, 2006. **38**(4): p. 212-20.
163. I. Rudolph¹, E.S., M.-J. Köster¹, J. Stellamanns¹, P. Liebl¹, J. Zell², S. Ludwig³, V. Beck⁴, J. Hübner⁵, *Der Informationsbedarf von Patienten mit Krebserkrankungen in Deutschland eine Befragung von Patienten und Angehörigen*. Dtsch Med Wochenschr, 2015. **140**:e43-e47.
164. Muusses, L.D., J.C. van Weert, S. van Dulmen and J. Jansen, *Chemotherapy and information-seeking behaviour: characteristics of patients using mass-media information sources*. Psychooncology, 2012. **21**(9): p. 993-1002.
165. Papadakos, J., S. Bussiere-Cote, N. Abdelmutti, P. Catton, A.J. Friedman, C. Massey, S. Urowitz and S.E. Ferguson, *Informational needs of gynecologic cancer survivors*. Gynecol Oncol, 2012. **124**(3): p. 452-7.
166. Ebel, M.D., J. Stellamanns, C. Keinki, I. Rudolph and J. Huebner, *Cancer Patients and the Internet: a Survey Among German Cancer Patients*. J Cancer Educ, 2017. **32**(3): p. 503-508.

167. Ruetters, D., C. Keinki, S. Schroth, P. Liebl and J. Huebner, *Is there evidence for a better health care for cancer patients after a second opinion? A systematic review*. J Cancer Res Clin Oncol, 2016. **142**(7): p. 1521-8.
168. Fuchs, T., H. Hanaya, E. Seilacher, M.J. Koester, C. Keinki, P. Liebl and J. Huebner, *Information Deficits and Second Opinion Seeking - A Survey on Cancer Patients*. Cancer Invest, 2017. **35**(1): p. 62-69.
169. Burgess, S., *Identifying the odds ratio estimated by a two-stage instrumental variable analysis with a logistic regression model*. Stat Med, 2013. **32**(27): p. 4726-47.
170. Eid, M.G., Mario; Schmitt, Manfred, *Statistik und Forschungsmethoden*. 2017, Weinheim: Beltz. 1088.
171. Eisele, G., U. Roelcke, K. Conen, F. Huber, T. Weiss, S. Hofer, O. Heese, M. Westphal, C. Hertler, P. Roth and M. Weller, *Complementary and alternative medicine use by glioma patients in Switzerland*. Neuro-Oncology Practice, 2018. **6**(3): p. 237-244.
172. Mulpur, B.H., L.B. Nabors, R.C. Thompson, J.J. Olson, R.V. LaRocca, Z. Thompson and K.M. Egan, *Complementary therapy and survival in glioblastoma*. Neuro-Oncology Practice, 2015. **2**(3): p. 122-126.
173. Chow WH, C.P., Lee SC, Wong A, Shen HM, Verkooijen HM., *Complementary and alternative medicine among Singapore cancer patients*. Ann Acad Med Singapore, 2010. **39**(2): p. 129-135.
174. Raimund, F., S. Nickel, C. Hessler, J. Regelsberger, M. Westphal and O. Heese, *Non-conventional treatments sought by patients after surgery for intramedullary spinal cord tumors*. Cent Eur Neurosurg, 2011. **72**(2): p. 71-4.
175. Magi, T., C.E. Kuehni, L. Torchetti, L. Wengenroth, S. Luer and M. Frei-Erb, *Use of Complementary and Alternative Medicine in Children with Cancer: A Study at a Swiss University Hospital*. PLoS One, 2015. **10**(12): p. e0145787.
176. Mao, J.J., C.S. Palmer, K.E. Healy, K. Desai and J. Amsterdam, *Complementary and alternative medicine use among cancer survivors: a population-based study*. Journal of Cancer Survivorship, 2011. **5**(1): p. 8-17.
177. Firkins, R., H. Eisfeld, C. Keinki, J. Buentzel, A. Hochhaus, T. Schmidt and J. Huebner, *The use of complementary and alternative medicine by patients in routine care and the risk of interactions*. J Cancer Res Clin Oncol, 2018. **144**(3): p. 551-557.
178. Armstrong, T., M.Z. Cohen, K.R. Hess, R. Manning, E.L.T. Lee, G. Tamayo, K. Baumgartner, S.J. Min, A. Yung and M. Gilbert, *Complementary and Alternative Medicine Use and Quality of Life in Patients with Primary Brain Tumors*. Journal of Pain and Symptom Management, 2006. **32**(2): p. 148-154.
179. Geller, A.I., N. Shehab, N.J. Weidle, M.C. Lovegrove, B.J. Wolpert, B.B. Timbo, R.P. Mozersky and D.S. Budnitz, *Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(16): p. 1531-1540.
180. Eng, K. and D. Feeny, *Comparing the health of low income and less well educated groups in the United States and Canada*. Popul Health Metr, 2007. **5**: p. 10.
181. Eiding, R.N. and D.V. Schapira, *Cancer patients' insight into their treatment, prognosis, and unconventional therapies*. Cancer, 1984. **53**(12): p. 2736-40.
182. King, N., L.G. Balneaves, G.T. Levin, T. Nguyen, J.G. Nation, C. Card, T. Truant and L.E. Carlson, *Surveys of Cancer Patients and Cancer Health Care*

- Providers Regarding Complementary Therapy Use, Communication, and Information Needs.* Integr Cancer Ther, 2015. **14**(6): p. 515-24.
183. Roberts, C., H. Benjamin, L. Chen, M. Gavigan, D.H. Gesme, P. McCarthy, R.J. Samuels and W.F. Baile, *Assessing communication between oncology professionals and their patients.* J Cancer Educ, 2005. **20**(2): p. 113-8.
184. Bertelsmann Stiftung. *Ärzte sehen informierte Patienten kritisch.* Journal, 2016. [Internet]. 2016. [zitiert am 27.07.2020]. URL: <https://www.bertelsmannstiftung.de/de/themen/aktuelle-meldungen/2016/juni/aerzte-sehen-informierte-patienten-kritisch>
185. Halkett, G.K., E.A. Lobb, L. Oldham and A.K. Nowak, *The information and support needs of patients diagnosed with High Grade Glioma.* Patient Educ Couns, 2010. **79**(1): p. 112-9.
186. Al-Lawati, H., K. Al-Baimani, M. Al-Zadjali, N. Al-Obaidani, Z. Al-Kiyumi and M.K. Al-Khabori, *Knowledge and Attitudes Towards Clinical Trial Participation in Oman: A cross-sectional study.* Sultan Qaboos Univ Med J, 2018. **18**(1): p. e54-e60.
187. Wallington, S.F., G. Luta, A.M. Noone, L. Caicedo, M. Lopez-Class, V. Sheppard, C. Spencer and J. Mandelblatt, *Assessing the awareness of and willingness to participate in cancer clinical trials among immigrant Latinos.* J Community Health, 2012. **37**(2): p. 335-43.
188. Lee, S.J., L.C. Park, J. Lee, S. Kim, M.K. Choi, J.Y. Hong, S. Park, C.H. Maeng, W. Chang, Y.S. Kim, S.H. Park, J.O. Park, H.Y. Lim, W.K. Kang and Y.S. Park, *Unique perception of clinical trials by Korean cancer patients.* BMC Cancer, 2012. **12**: p. 594.
189. Jenkins, V., D. Farewell, L. Batt, T. Maughan, L. Branston, C. Langridge, L. Parlour, V. Farewell and L. Fallowfield, *The attitudes of 1066 patients with cancer towards participation in randomised clinical trials.* Br J Cancer, 2010. **103**(12): p. 1801-7.
190. Miller, J.D., M.R. Kotowski, R.L. Comis, S.W. Smith, K.J. Silk, D.D. Colaizzi and L.G. Kimmel, *Measuring cancer clinical trial understanding.* Health Commun, 2011. **26**(1): p. 82-93.
191. Shin, D.W., J. Cho, H.K. Yang, S.Y. Kim, H.K. Mok, H. Lee, S.M. Park, J.S. Huh, J. Ryu and J.H. Park, *Attitudes towards second opinion services in cancer care: a nationwide survey of oncologists in Korea.* Jpn J Clin Oncol, 2016. **46**(5): p. 441-7.

8 Anhang

8.1 Fragebogen

1. Sind Sie weiblich oder männlich?
 - Weiblich
 - Männlich
2. Wie alt sind Sie?
3. Wie lautet Ihre Diagnose?
 - Glioblastom
 - Anaplastisches Astrozytom
 - Anaplastisches Oligoastrozytom
 - Anaplastisches Oligodendrogliom
 - Sonstiges/unbekannt
4. Kennen Sie spontan weitere molekularpathologische Einzelheiten ihrer Erkrankung?
 - MGMT
 - 1p19q
 - IDH
 - ATRX
 - keine weiteren molekularpathologischen Kenntnisse
5. Wo informieren Sie sich über Erkrankung und Behandlungsoptionen?
 - Bei meiner/m Neurochirurgin/-en
 - Bei meiner/m Onkologin/-en
 - Bei meiner/m Neurologin/-en
 - In Internetforen
 - Bei Selbsthilfegruppen
 - Bei meiner/m Heilpraktiker/-in
 - Bei meiner/m Hausärztin/-arzt
 - Sonstiges
6. Was tun Sie unabhängig von den Empfehlungen Ihrer/s Onkologin/en, um das Tumorwachstum zu beeinflussen?
 - Ernährung
 - Spezielle Diät
 - Spezielles Sportprogramm
 - Nahrungsergänzungsmittel
 - Zusätzliche Medikamente
 - Alternative Therapien
 - Keine zusätzlichen Therapieversuche
 - Sonstiges
7. Über welches der folgenden Themen würden Sie sich wünschen, im Rahmen der Behandlung mehr zu erfahren?
 - Aktuelle Studien für Hirntumorpatienten
 - Selbsthilfegruppen für Hirntumorpatienten
 - Sport bei Hirntumorpatienten
 - Ernährung bei Hirntumorpatienten

-
- Alternative Therapien bei Hirntumorpatienten
 - Psychologische Unterstützung
 - Ich fühle mich ausreichend informiert
 - Sonstiges
8. Haben Sie sich im Rahmen ihrer Behandlung eine Zweitmeinung eingeholt?
- Ja, bei einer/m Neurochirurgin/en
 - Ja, bei einer/m Neurologen
 - Ja, bei einer/m Onkologen
 - Ja, bei einer/m Alternativmediziner/in
 - Nein
9. Wurden Sie im Rahmen der Behandlung über aktuelle Studien und die Möglichkeit einer Teilnahme informiert?
- Ja durch die behandelnden Ärztinnen/e
 - Ja, durch eigene Recherche im Internet
 - Nein
10. Könnten Sie sich vorstellen, an einer experimentellen Studie teilzunehmen?
- Ja, wenn das Risiko gleich bleibt
 - Ja, sogar bei einem größeren Risiko
 - Nein

Danksagung

Großer Dank gebührt zuerst meinem Doktorvater, für die Möglichkeit meine Dissertation an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz abzuschließen. Ganz besonders danke ich auch meinem Betreuer für die gute Zusammenarbeit und ausgezeichnete fachliche Betreuung.

Herzlichen Dank zusätzlich an das IMBEI für die statistische Hilfestellung.

Auch allen Mitarbeitern der UCT-Sprechstunde, die mir bei der klinischen Durchführung der Befragungen geholfen haben, möchte ich hiermit vielmals danken. Ohne die zahlreichen Patienten, die sich freiwillig bereit erklärt haben, an der Befragung teilzunehmen, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ihnen gilt mein besonderer Dank.

LEBENS LAUF

geb.: 08.06.1995
in: Idar-Oberstein
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig



Akademische Laufbahn

Seit 06/2020: Vorbereitungsassistentin in der Zahnarztpraxis Muamer Saric in Lahnstein, Rheinland-Pfalz

03/2020-05/2020: Zahnärztliche Auslandsfamulatur in Peru

2014 – 2019: Studium der **Zahnmedizin**, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

2005 – 2014: Gymnasium Birkenfeld