

KREBS UNTER INSULIN GLARGIN (LANTUS)

... Marktrücknahme ist die einzig logische Konsequenz

Der Verdacht, dass das langwirksame Insulinanalog Glargin (LANTUS) die Gefährdung durch Krebs erhöhen kann, besteht schon seit Markteinführung im Jahre 2000 (a-t 2000; 31: 108). Im Vergleich zu Humaninsulin besitzt Glargin eine höhere Affinität zum Rezeptor des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor I, der eine Schlüsselrolle in der Tumorbilogie spielt. In herstellerunabhängigen experimentellen Studien hat Glargin deutlich stärkere proliferative Effekte auf Krebszellen als Humaninsulin (1,2).

Trotz des langjährigen Verdachts gab es bislang keine klinischen Studien zur Sicherheit von Insulinanaloga im Vergleich mit Humaninsulin im Hinblick auf Krebsentwicklung. Jetzt erscheinen gleichzeitig vier Beobachtungsstudien (3-6), von denen drei eine Zunahme des Krebsrisikos unter Insulin glargin beschreiben (3-5). Aufgrund ihrer besonderen Brisanz wurde die Veröffentlichung vorgezogen. Das Krebsrisiko scheint dosisabhängig zu steigen. Dies ergibt die größte dieser Studien, die von Autoren des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des Wissenschaftlichen Instituts der AOK stammt. 130.000 AOK-versicherte Patienten mit Diabetes sind einbezogen, die entweder Humaninsulin oder eines der Kunstinsuline Lispro (HUMALOG, LIPROLOG), Aspart (NOVORAPID) oder Glargin spritzen* und bei denen in den drei Jahren vor Studieneinschluss keine Hinweise auf eine maligne Erkrankung bestanden. Primärer Endpunkt der Untersuchung ist die Diagnose eines malignen Tumors (3). Die Patienten sind im Schnitt 65 bis 70 Jahre alt, haben also grundsätzlich bereits ein gewisses Krebsrisiko (7). Dieses steigt unter Glargin im Vergleich zu Humaninsulin dosisabhängig: Bei täglich 10 Einheiten (E) Glargin beträgt die Hazard Ratio (HR) 1,09 (95% Konfidenzintervall (CI) 1,00-1,19), bei täglich 30 E 1,19 (95% CI 1,10-1,30) und bei 50 E 1,31 (95% CI 1,20-1,42) (3). Während von 1000 Patienten, die mit Humaninsulin behandelt werden, innerhalb von durchschnittlich 20 Monaten insgesamt etwa 41 an Krebs erkranken, sind unter täglich 10 E Glargin etwa 4 weitere Patienten betroffen, unter täglich 50 E etwa 13 zusätzlich (7). Für Aspart oder Lispro lässt sich keine Risikozunahme erkennen (3,7).

Die Autoren betonen, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass andere unbekannte Faktoren zu diesem Ergebnis beigetragen haben könnten (7). Angesichts der experimentellen Vorbefunde und der in die gleiche Richtung weisenden Risikosignale von zwei weiteren aktuellen Beobachtungsstudien (4,5) wiegen die Vorbehalte jedoch schwer. Glargin scheint stärker als andere Insuline das Wachstum bereits vorhandener Krebszellen anzuregen. Hinweise darauf, dass Kunstinsuline die Entartung gesunder Zellen fördern, gibt es nicht (7).

Wegen der von Anfang an bestehenden Sicherheitsbedenken hätten die Behörden - wie vielfach gefordert - die Zulassung an die Verpflichtung koppeln müssen, dass Sicherheitsstudien zur Abklärung der Kanzerogenität zeitnah durchgeführt werden. Dies ist unterblieben (3).

Trotz der Vorbehalte ist LANTUS in Deutschland mit mehr als 1,5 Millionen Packungen im Jahr das meistverordnete und umsatzstärkste Insulin. Eine solche breite Verwendung lässt sich nicht rechtfertigen.

Aus Gründen des vorbeugenden Verbraucherschutzes sind jetzt Hersteller und Zulassungsbehörden in der Pflicht, die Unbedenklichkeit von Glargin zu belegen. Bis dahin sollte das bedenkliche Kunstinsulin, für das zudem allenfalls ein marginaler

Zusatznutzen im Vergleich zu Humaninsulin belegt ist (8), unter Berücksichtigung einer angemessenen Umstellungsfrist von wenigen Wochen vom Markt gezogen werden. Mit den Patienten sollte zügig die Umstellung auf ein Humaninsulin besprochen werden. Keinesfalls besteht jedoch Anlass, die Behandlung überstürzt umzustellen.

- 1 MAYER, D. et al.: Arch. Physiol. Biochem. 2008; **114**: 38-44
- 2 WEINSTEIN, D. et al.: Diabetes Metab. Res. Rev. 2009; **25**: 41-9
- 3 HEMKENS, L.G. et al.: Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia, DOI 10.1007/s00125-009-1418-4, elektronisch vorveröffentlicht am 26. Juni 2009 http://www.diabetologia-journal.org/cancer_files/081131Hemkenscorrectedproofs.pdf
- 4 JONASSON, J.M. et al: Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. Diabetologia, elektronisch vorveröffentlicht am 26. Juni 2009; http://www.diabetologia-journal.org/cancer_files/090776Jonassonacceptedpaper.pdf
- 5 SDRN Epidemiology Group: Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: A study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetologia, elektronisch vorveröffentlicht am 26. Juni 2009 http://www.diabetologia-journal.org/cancer_files/090818Colhounacceptedpaper.pdf
- 6 CURRIE, C.J. et al.: The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia, elektronisch vorveröffentlicht am 26. Juni 2009 http://www.diabetologia-journal.org/cancer_files/090740Currieuncorrected1stproofs.pdf
- 7 IQWiG: Insulinanalogon Glargin steigert möglicherweise das Krebsrisiko. Pressemitteilung vom 26.6.2009 <http://idw-online.de/pages/de/news?print=1&id=323048>
- 8 SINGH, S.R. et al.: CMAJ 2009; **180**: 385-97

* Andere Kunstinsuline sind nicht einbezogen, da diese nicht im kompletten Studienzeitraum verfügbar waren.

Redaktion **arznei-telegramm**

© 2009, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH