



## Information an Fachpersonen

### **Erhöhtes Krebsrisiko durch Insulin Glargin (Lantus®)?**

(Arbeitsgruppe der SGED: Ch. Henzen, E. Christ, P. Elsässer, D. Fischer-Taeschler, J. Ruiz, P. Diem, P. Wiesli, Ch. Meier, E. Schönle, R. Lehmann)

In der renommierten Fachzeitschrift *Diabetologia* wurden am 26. Juni fünf Studien publiziert zum Risiko von Krebserkrankungen bei Menschen mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus Typ 2. In zwei der fünf Studien wurde ein erhöhtes Krebsrisiko für eine Insulintherapie mit dem Insulinanalog Glargin (Lantus®) nachgewiesen, in den drei anderen konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. In der gleichen Ausgabe von *Diabetologia* werden diese widersprüchlichen Resultate besprochen. Dabei kommen die Experten, wie auch verschiedene nationale Diabetesgesellschaften zum Schluss, dass weitere, klärende Forschung nötig ist, um einen allfälligen Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Insulinanaloga und einem erhöhten Krebsrisiko zu beweisen oder auszuschliessen. Es wird daher beim aktuellen Wissensstand von einer generellen Änderung der Insulintherapien abgeraten.

Im Folgenden sollen die Studienresultate kurz zusammengefasst und kommentiert werden, und durch eine Stellungnahme der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) und der Schweizerischen Diabetesgesellschaft (SDG) ergänzt werden:

Es ist bekannt, dass Typ 2 Diabetes und Übergewicht mit einem erhöhten Risiko für Brust-, Dickdarm- und Bauchspeicheldrüsen-Krebs einhergehen, und es ist auch bekannt, dass Insulin neben der Blutzucker-senkenden, Fett- und Eiweiss-speichernden Wirkung einen Wachstumseffekt hat. In allen bisherigen grossen Studien zu Typ 2 Diabetes konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen Insulintherapie und vermehrten Krebserkrankungen festgestellt werden.

Eine deutsche Studie hat nun Daten von fast 130'000 Typ 2 Diabetikern aus einem Versicherungsregister analysiert und festgestellt, dass mit steigender Dosis von Lantus® (nicht aber mit Humaninsulinen, oder wenn Lantus® mit anderen Insulinen kombiniert war) das Krebsrisiko leicht anstieg. Die Vorteile der Studie sind die grosse

Patientenzahl. Als Nachteile müssen aber die kurze Beobachtungszeit von durchschnittlich 1.6 Jahren und die fehlende Berücksichtigung anderer Faktoren wie Rauchen, Übergewicht und Diabetesdauer angeführt werden. Zusätzlich ergeben die Rohdaten keinen Unterschied zwischen den Insulinanalogen Aspart (Novorapid®), Lispro (Humalog®) und Glargin (Lantus®). Lediglich nach Korrektur von multiplen Faktoren, ergab sich ein höheres Krebsrisiko bei Lantus®. Aus diesem Grund haben die Herausgeber von *Diabetologia* grosse Datenbanken in Schweden, Schottland und England mit eben dieser Fragestellung analysieren lassen. In der schwedischen Studie wurden über 110'000 insulinbehandelte Typ 2 Diabetiker untersucht und es wurde festgestellt, dass im Vergleich zu anderen Insulinen mit Lantus® das Risiko an Brustkrebs zu erkranken leicht erhöht war, d.h. 1 Erkrankung mehr pro 1000 Frauen. Die schottische Studie untersuchte fast 50'000 insulinbehandelte Typ 2 Diabetiker, und die englische Studie über 2'000 Patienten, die mit Lantus® alleine behandelt wurden. Beide Studien fanden keine Häufung von Krebserkrankungen bei Patienten, die mit Lantus® behandelt wurden.

Wichtig ist es festzuhalten, dass trotz aller statistischer Korrekturen die Analyse von Datenbanken sehr problematisch ist. Nur sog. prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien minimieren den Einfluss anderer Störfaktoren, da Probanden unter Berücksichtigung dieser Faktoren zufällig in die eine oder andere Gruppe fallen. Die Studienlage bezüglich solcher Studien ist im Moment aber sehr beschränkt. Der 5. Artikel, welcher im *Diabetologia* publiziert wurde, ist eine prospektive, randomisierte Studie mit über 1'000 Patienten mit Typ 2 Diabetes, welche mit NPH Insulin oder Lantus® behandelt wurden. In dieser Studie mit einer 5 jährigen Verlaufsbeobachtung gab es keine Anzeichen für ein erhöhtes Krebsrisiko bei Lantus®. Gemäss weiterer randomisierter Studien mit einer grösseren Zahl von Patienten (z.B. Origin Studie) muss dies bestätigt werden. Eine abschliessende Beurteilung ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

#### Wie sollen diese Resultate interpretiert werden?

Bei der Beurteilung der Studienresultate muss immer berücksichtigt werden, dass Übergewicht und Typ 2 Diabetes selber mit einem erhöhtem Krebsrisiko vergesellschaftet sind. Gemäss der deutschen Studie besteht die Möglichkeit, dass therapeutisch injiziertes Insulinanalogon (und zwar nur Lantus® allein, und nur beim Typ



2 Diabetes) dieses Risiko erhöht. Wichtig ist festzustellen, dass sich aus diesen Ergebnissen keinerlei Hinweise auf die Behandlung von Menschen mit Diabetes Typ 1 oder Kindern ableiten lassen, da es sich hier um eine andere Erkrankung als Typ 2 Diabetes handelt. Ebenso lassen sich keine Rückschlüsse auf die Behandlung mit anderen Insulinenanalogen, wie Detemir (Levemir®), Lispro (Humalog®), Aspart (Novorapid®) und Glulisin (Apidra®) aus diesen Studien ableiten. Es ist sinnvoll, die Therapie mit Lantus® vorläufig einzusetzen, bis weitere randomisierte Studienresultate vorliegen, v.a. bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, bei denen mit dem klassischen NPH Insulin Probleme (Unterzuckerung, ungenügende Kontrolle des Diabetes etc) auftreten. Die SGED und die SDG unterstützen daher die internationalen Fachgesellschaften, die Insulintherapien zu überprüfen und halten fest, dass aufgrund der publizierten Resultate derzeit keine generelle Änderung der bisherigen Insulintherapie beim Typ 2 Diabetes empfohlen werden kann.

Baden, 8. Juli 2009/SGED/dmf