

# Arzneimittel im Blickpunkt

## Nr. 26 / 2009

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Stand: 12. August 2009

[Verordnungsberatung@kvb.de](mailto:Verordnungsberatung@kvb.de)  
[www.kvb.de/Praxis/Verordnungen](http://www.kvb.de/Praxis/Verordnungen)



Foto: iStockphoto.com

### ■ Sicherheitsbedenken bei Insulin glargin

Ende Juni 2009 wurden auf Basis einiger Kohortenstudien Sicherheitsbedenken für das langwirksame Insulinanalogon Insulin glargin (Lantus®) bekannt. In unserem [Verordnung aktuell vom 01. Juli 2009](#) hatten wir kurz Informationen zu den relevanten Kohortenstudien zusammengefasst. In diesem Arzneimittel im Blickpunkt möchten wir Ihnen nun ausführlichere Informationen zu den jeweiligen Studien und der zu Grunde liegenden Problematik liefern. Außerdem werden wir kurz auf eine klinische Studie eingehen, in der die Gabe von Insulin glargin über 5 Jahre untersucht wurde und deren Veröffentlichung kurz nach den Kohortenstudien erfolgte.

#### **Hintergrund**

Insulin entfaltet seine Wirkung über die Bindung an den Insulinrezeptor, einer membranständigen Tyrosinkinase. Nach Bindung und Aktivierung dieses Rezeptors werden im Zellinneren verschiedene Signalkaskaden beeinflusst, die Wirkung auf die Expression von Genen, auf Zellwachstum und -differenzierung sowie auf den Kohlenhydrat-, Lipid- und Eiweißstoffwechsel haben. Insulin bindet daneben auch an einen Rezeptor, der eng mit dem Insulinrezeptor verwandt ist: den Rezeptor für den „insulin-like growth factor“ I und II (IGF-Rezeptor), der die Effekte von Wachstumshormonen vermittelt. Der IGF-Rezeptor vermittelt nicht nur physiologische und metabolische Wirkungen, sondern spielt auch eine Rolle in der Tumorbologie [1]. Insulinanaloga unterscheiden sich durch verschiedene Modifikationen in der Proteinstruktur von natürlichem Humaninsulin. Diese strukturellen Veränderungen führen zu den im Vergleich zu Humaninsulin veränderten pharmakokinetischen Eigenschaften der Analoga. In Deutschland sind aktuell als langwirksame Insulinanaloga Insulin detemir und Insulin glargin, als kurzwirksame Analoga Insulin aspart, Insulin glulisin und Insulin lispro erhältlich. Seit einiger Zeit bestehen Bedenken, dass die Modifikationen in der Proteinstruktur von Insulin nicht nur zu einem unterschiedlichen pharmakokinetischen Verhalten der Substanzen führen, sondern auch mit einer veränderten Affinität zum IGF-Rezeptor verbunden sein könnten. Damit könnten Insulinanaloga theoretisch Zellwachstum und -differenzierung in anderer Art und Weise beeinflussen als herkömmliches Insulin und mit einem höheren Krebsrisiko verbunden sein. Es gibt aktuell jedoch keine veröffentlichten klinischen Studien, die genau diesen Sachverhalt mit einem adäquaten Studiendesign untersuchten. Es wurden aber einige in-vitro-Studien veröffentlicht, bei denen im Vergleich zu Insulin an Krebszelllinien IGF-ähnliche proliferative und anti-apoptische Eigenschaften von Insulinanaloga festgestellt wurden [2].

### ***Kohortenstudien – Vorteile und Nachteile im Vergleich zu klinischen Studien***

Bei den aktuell veröffentlichten Studien zum potentiellen Risiko der Insulinanaloga handelt es sich um retrospektive Datenerhebungen und -auswertungen in Form von historischen Kohortenstudien. Diese gehören zum klassischen Instrument der epidemiologischen Forschung. Im Gegensatz zu interventionellen klinischen Studien handelt es sich lediglich um beobachtende Studien. Die Aufteilung auf die unterschiedlichen therapeutischen Interventionen entspricht dabei der Versorgungsrealität und erfolgt nicht auf Basis einer randomisierten Zuteilung. Damit unterliegen Kohortenstudien dem Problem, dass festgestellte Unterschiede in den beobachteten Therapiegruppen nicht unbedingt auf die unterschiedliche Therapie an sich, sondern auf Grund verschiedenster Risikofaktoren auftreten können, die eventuell auch eine bestimmte Therapie bedingen und in denen sich die beiden beobachteten Gruppen unterscheiden können (wie zum Beispiel Alter, Raucherstatus, Gewicht, sozioökonomische Faktoren). Um das Risiko einer Verzerrung des Ergebnisses in Kohortenstudien zu erfassen, werden meist möglichst viele Einflussfaktoren (Covariablen) miteingefasst und analysiert, ob diese einen Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben könnten. Ist ein Risikofaktor besonders eng mit dem Ergebnis verknüpft, so kann dies in der Analyse der Daten berücksichtigt werden, indem eine „Adjustierung“ durchgeführt wird, die die unterschiedliche Verteilung eines Risikofaktors in den beobachteten Therapiegruppen berücksichtigt und ein korrigiertes „adjustiertes“ Ergebnis liefert. Da meist viele Variablen gleichzeitig Einfluss auf ein Ergebnis haben können, wird oft eine „multivariable Analyse“ durchgeführt, mit der verschiedene Variablen gleichzeitig auf ihren Einfluss hin untersucht und „adjustiert“ werden. Die Möglichkeit der Adjustierung wird durch die Anzahl der bekannten Faktoren begrenzt, so dass immer der Fall eintreten kann, dass es Faktoren gibt, die das Ergebnis beeinflussen können, aber in der Studie nicht erfasst und daher nicht berücksichtigt wurden. Retrospektive Kohortenstudien können daher auch keine kontrollierten klinischen Studien ersetzen. Sie können wichtige Erkenntnisse zur Versorgungsrealität liefern und auch helfen, Risiken bestimmter Therapien aufzudecken. Einen tatsächlichen Beweis für einen Zusammenhang können solche Studien jedoch von Natur aus nicht erbringen, dafür sind andere Instrumente der klinischen Forschung notwendig, die weniger anfällig für Fehler und Verzerrungen sind.

### ***Veröffentlichte Kohortenstudien im Juni 2009***

Auf der Internetseite der Fachzeitschrift Diabetologia [3] wurden Ende Juni 2009 vier Kohortenstudien veröffentlicht, die sich mit einer möglichen Assoziation zwischen der Applikation von langwirksamen Insulinanaloga und Krebs beschäftigen [4-7]. Nachdem eine deutsche Analyse auf eine mögliche höhere Inzidenz von Krebs unter Insulin glargin im Vergleich zu Humaninsulin oder anderen Insulinanaloga hindeutete, wurden weitere Kohortenstudien auf Basis von Daten aus Schweden, Großbritannien und Schottland durchgeführt, um die Ergebnisse der deutschen Studie in einem größeren Zusammenhang zu bewerten. Zwei dieser drei Studien fanden ebenfalls Hinweise für eine entsprechende Assoziation, während die dritte Studie keine erhöhte Krebsinzidenz unter Insulin glargin-Therapie feststellen konnte. Insgesamt stellt sich die Datenlage auf Grund der unterschiedlichen Einflussfaktoren der verschiedenen Kohorten und den teils inkonsistenten Ergebnissen als sehr komplex dar. Begleitend zu den Studien

ist ein ausführliches Editorial in der gleichen Zeitschrift erschienen, welches den Sachverhalt intensiv betrachtet [8].

#### **Kohortenstudie des IQWiG und des WIdO basierend auf AOK-Daten [4]**

Die Datenbasis dieser Kohortenstudie bildeten die Versichertendaten der AOK, die aus 13 Bundesländern verfügbar waren. Sie umfassten den Zeitraum vom 1. Januar 1998 bis zum 30. Juni 2005 und Informationen zu Alter und Geschlecht, ambulant verordneten Arzneimitteln sowie Krankenhausdaten wie Einweisungs- und Entlassdaten und dabei dokumentierte Diagnosen zusätzlich zu den Überlebensdaten der AOK-Mitglieder. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die zum ersten Mal eine Verordnung für Insulin oder die Insulinanaloga Insulin lispro, aspart und glargin erhielten, für die in Folge alle sechs Monate eine entsprechende Verordnung ausgestellt wurde und bei denen in den drei Jahren vor Einschluss in die Studie keine Krebsdiagnose dokumentiert worden war. Für folgende potentielle Confounder in der Analyse lagen Daten vor: Alter, Geschlecht, Beginn der Therapie, Bundesland, Anzahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte und begleitende Arzneimitteltherapie. Daten zur Dosierung der Insulinpräparate waren als kumulative mittlere Dosis über den beobachteten Zeitraum der einzelnen Patienten verfügbar. Die Patienten wurden je nach verordneter Insulinart in unterschiedliche Kohorten aufgeteilt. Endpunkt der Studie war die dokumentierte Diagnose maligner Neoplasien nach dem ICD-10, bzw. ICD-9-Schlüssel, als sekundärer Endpunkt wurde die Gesamtmortalität erfasst. Es wurden 127.031 Patienten in die Analyse eingeschlossen, die im Mittel 67 Jahre alt waren. Davon erhielten 95.804 (75,4%) Humaninsulin, 23.855 (18,8%) Insulin glargin, 3.269 (2,6%) Insulin lispro und 4.103 (3,2%) Insulin aspart; die mittlere Beobachtungszeit betrug 1,63 Jahre für den Endpunkt der malignen Neoplasien und 1,67 Jahre für den Endpunkt Mortalität. Die Analyse erfolgte als multiple Cox-Regression, in der für potentielle Confounder (Störgrösse, bzw. –variable) adjustiert wurde.

#### **Ergebnisse:**

<b>Covariable</b>	<b>Aspart HR (95 % CI)</b>	<b>Lispro HR (95 % CI)</b>	<b>Glargin HR (95 % CI)</b>
<b>Endpunkt: maligne Neoplasien</b>			
Keine (ohne Adjustierung)	0,86 (0,73 – 1,03)	0,85 (0,72 – 1,01)	0,85 (0,79 – 0,93)
Alter, Geschlecht	0,95 (0,79 – 1,13)	0,90 (0,76 – 1,06)	0,86 (0,79 – 0,94)
Alter, Geschlecht, Dosierung	1,01 (0,85 – 1,21)	0,99 (0,84 - 1,16)	1,14 (1,05 – 1,24)
<b>Finales Modell (mit allen Covariablen)</b>			
10 I.E.	1,00 (0,82 – 1,21)	0,99 (0,82 – 1,19)	1,09 (1,00 – 1,19)
30 I.E.	1,03 (0,85 – 1,22)	0,98 (0,83 – 1,16)	1,19 (1,10 – 1,30)
50 I.E.	1,04 (0,87 – 1,24)	0,98 (0,83 – 1,16)	1,31 (1,20 – 1,42)

<b>Covariable</b>	<b>Aspart HR (95 % CI)</b>	<b>Lispro HR (95 % CI)</b>	<b>Glargin HR (95 % CI)</b>
<b>Endpunkt: Gesamtmortalität</b>			
Keine (ohne Adjustierung)	0,63 (0,56 – 0,70)	0,75 (0,68 – 0,82)	0,68 (0,65 – 0,72)
Alter, Geschlecht	0,82 (0,74 – 0,91)	0,89 (0,81 – 0,98)	0,73 (0,70 – 0,77)
Alter, Geschlecht, Dosierung	0,84 (0,76 – 0,93)	0,91 (0,84 – 1,00)	0,81 (0,77 – 0,85)
<b>Finales Modell (mit allen Covariablen)</b>			
10 I.E.	0,91 (0,77 – 1,06)	0,96 (0,84 – 1,09)	0,76 (0,70 – 0,83)
30 I.E.	0,90 (0,78 – 1,04)	0,95 (0,86 – 1,04)	0,96 (0,90 – 1,01)
50 I.E.	0,89 (0,78 – 1,02)	0,94 (0,86 – 1,04)	1,20 (1,11 – 1,30)

**Tabelle 1:** Hazard ratio für das Auftreten maligner Neoplasien unter Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin für unadjustierte und adjustierte Modelle. HR: Hazard ratio; CI: Konfidenzintervall.

### **Ergebnisse und Diskussion:**

- Das Risiko des Auftretens von malignen Neoplasien bei Patienten mit Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin wird als Hazard Ratio (HR) angegeben, welches die Ereignisrate in den Vergleichsgruppen unter Berücksichtigung der zeitlichen Komponente bis zum Auftreten des Ereignisses berücksichtigt. Während in der unadjustierten Analyse das 95%-Konfidenzintervall der verschiedenen Gruppen jeweils die Zahl 1 erfasst und somit kein statistisch signifikanter Unterschied besteht, zeigte sich nach Adjustierung ein erhöhtes Risiko für das Analogon Insulin glargin (HR größer als 1, das Konfidenzintervall umfasst nicht mehr die Zahl 1).
- die unadjustierte Inzidenzrate für maligne Neoplasien pro 100 Patientenjahren unter Humaninsulin betrug 2,5 (9,24 für Mortalität) unter Humaninsulin, 2,16 (5,75 für Mortalität) unter Insulin aspart, 2,13 (6,91 für Mortalität) unter Insulin lispro und 2,14 (6,30 für Mortalität) unter Insulin glargin.
- Die mittlere Insulindosis, die bis zum Auftreten des Endpunktes maligne Neoplasien verschrieben wurde, unterschied sich zwischen den beobachteten Gruppen: sie betrug 43,8 I. E. bei Humansulin, 38,9 I. E. bei Insulin aspart, 36,2 I. E. bei Insulin lispro und 25,9 I. E. unter Insulin glargin.
- Nach Adjustierung aller Covariablen resultierte ein Modell, dass die Menge der verschriebenen Insulindosen mit berücksichtigte. Dadurch verändert sich das Risiko für maligne Neoplasien im Vergleich der Insulinanaloga zu Humaninsulin, wenn verschiedene Dosierungen betrachtet werden.
- Insgesamt wurde für alle untersuchten Insulinarten festgestellt, dass die verordnete Insulindosis im Zusammenhang mit dem Risiko maligner Neoplasien stand. Im Vergleich zu Humaninsulin war die beobachtete dosisabhängige Risikoerhöhung nach Adjustierung unter Insulin glargin höher, aber nicht unter Insulin lispro oder Insulin aspart.

- Die Behandlungsgruppen unterschieden sich stark. Patienten, die Insulin glargin erhielten, waren im Vergleich zu Patienten unter Therapie mit Humaninsulin gesünder und erhielten weniger Insulin. Nur ein geringer Anteil der Patienten unter Insulin glargin erhielt hohe Dosen von über 50 I. E. täglich. Dadurch hatte die Insulin glargin-Gruppe in der unadjustierten Analyse ein geringeres Risiko als die Gruppe, die Humaninsulin erhielt. Wurde in der adjustierten Analyse die Dosis von verordnetem Insulin mit berücksichtigt, zeigte sich hingegen ein höheres Risiko.
- Obwohl in der Analyse alle bekannten und verfügbaren Confounder berücksichtigt wurden, waren andere relevante Faktoren, wie BMI, Raucherstatus, sozialer Status oder Dauer der Diabeteserkrankung nicht bekannt und konnten daher nicht berücksichtigt werden. Ebenso waren keine Daten zur Art des Tumors vorhanden. Weiterhin erhielten in der Gruppe der Patienten mit Insulin glargin mehr Patienten orale Antidiabetika. Dies wurde in Sensitivitätsanalysen berücksichtigt, allerdings konnte dort kein Hinweis für einen Einfluss oraler Antidiabetika auf das Risiko von Morbidität oder Mortalität gefunden werden. Patienten unter Insulin glargin erhielten keine zusätzliche Therapie mit kurzwirksamen Insulinen, während dies eventuell in der Humaninsulingruppe erfolgte, daher unterschieden sich auch die mittleren Insulindosen zwischen den Therapiegruppen so stark.

### ***Studie der Scottish Diabetes Research Network Epidemiology (SDRN) Group [7]***

Als Basis für diese Auswertung diente ein schottisches Diabetes-Register, dessen Daten mit denen eines Krebs- und Sterberegisters ergänzt wurden. Aus den vorliegenden Daten wurde eine Kohorte von Patienten gebildet, die in der Zeit vom 1. Januar 2002 bis zum 31. Dezember 2005 irgendeine Art von Insulintherapie erhielten. Drei verschiedene Analysearten wurden zur Auswertung der Daten verwendet.

### ***Fixe Kohortenanalyse***

Während eines fixen Zeitraumes von vier Monaten (1. Juli 2003 bis 31. Oktober 2003) wurden alle Patienten eingeschlossen, die Insulin erhielten. Die Daten wurden basierend auf einer Cox-Regression hinsichtlich der Krebsinzidenz ausgewertet. Von 36.254 eingeschlossenen Insulinpatienten erhielten 3.512 Patienten Insulin glargin in Kombination mit einem anderen Insulin und 447 Patienten Insulin glargin alleine. Die drei Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihrer Basischarakteristika. Bei der Betrachtung der Typ-2-Diabetespatienten (19.899 Patienten) zeigte sich, dass Patienten, die Insulin glargin erhielten, im Vergleich zu Patienten mit anderen Insulinarten jünger waren, einen geringeren BMI und weniger cerebrovaskuläre Erkrankungen aufwiesen, allerdings eine schlechtere glykämische Kontrolle und schon länger Diabetes hatten. Insgesamt traten in dieser Kohorte 715 neue Krebsfälle auf (0,95 Ereignisse pro 100 Personenjahren). Es gab in der Krebsgesamtrate keinen Unterschied hinsichtlich der Patienten, die Insulin glargin erhielten und den Patienten mit anderen Insulintherapien (HR 1,02; 95% CI 0,77 – 1,36; p=0,9). In der Untergruppe der Patienten mit Glargin-Monotherapie zeigte sich allerdings eine höhere Inzidenz an Karzinomen als bei Patienten, die andere Insuline erhielten (HR 1,55; 95% CI 1,01 – 2,37). Diese erhöhte Gesamtrate war vor allem auf neu aufgetretene Brustkrebsfälle zurückzuführen.

### ***Inzidente Kohortenanalyse***

In diese Analyse wurden 12.845 Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 1. Dezember 2002 und dem 31. Dezember 2005 zum ersten Mal Insulin erhielten. Es wurden wiederum ähnliche Gruppen aus Patienten mit Glargin-Monotherapie, Glargin-Therapie in Kombination mit anderen Insulinen und Nicht-Glargin-Therapie gebildet. Auch hier unterschieden sich die Therapiegruppen hinsichtlich der Basisrisiken. Patienten unter Glargin-Therapie waren älter und hatten höhere Blutdruckwerte, sie hatten im Vergleich länger Diabetes, eine ähnliche Blutzuckerkontrolle und weniger cerebrovaskuläre Erkrankungen. In dieser Kohorte wurden 378 Krebsfälle beobachtet, wobei es keinen Unterschied in den Ereignisraten zwischen Glargin-Anwendern und Nicht-Anwendern gab.

### ***Analyse über den Gesamtzeitraum***

Diese Analyse schloss alle Patienten mit Insulintherapie über den Zeitraum vom 1. Januar 2002 bis zum 31. Dezember 2005 ein. Bei 49.197 eingeschlossenen Patienten traten 1.523 Krebsfälle auf. Nach Adjustierungen war die Gesamtrate von Krebsfällen bei Patienten unter irgendeiner Art von Insulin-glargin-Therapie geringer als bei Patienten ohne Glargin-Therapie. Bezogen auf die Inzidenz der neu aufgetretenen Krebsfälle fand sich allerdings bei den Patienten unter Insulin-glargin-Monotherapie eine höhere Krebsinzidenz als bei den Nicht-Glargin-Anwendern (HR 1,28; 95% CI 1,04 – 1,59).

### ***Diskussion:***

In dieser Analyse fand sich kein klarer Hinweis darauf, dass Insulin glargin mit einem vermehrten Auftreten von Krebs assoziiert ist. Bei der differenzierten Betrachtung verschiedener Subgruppen fand sich jedoch eine höhere Krebsinzidenz bei Patienten mit Glargin-Monotherapie als bei Patienten mit einer Kombination aus Insulin glargin und anderen Insulinen oder ohne Insulin-glargin-Therapie. Auf Grund der geringen Ereignisrate können diese inkonsistenten Ergebnisse der Subgruppenanalyse zufällig aufgetreten sein. Allerdings unterschieden sich die Patienten unter Glargin-Monotherapie signifikant von den anderen Patientengruppen. Diese Untergruppe war im Schnitt älter und erhielt mehr intensive orale Therapie. Die Autoren vermuten daher, dass es eine starke Verzerrung zwischen den unterschiedlichen Therapiegruppen gibt und Insulin glargin als Monotherapie als Einmalgabe eher Patienten mit höherer Morbidität verordnet wurde als Insulinregime, die eine mehrmals tägliche Gabe vorsehen. Im Gegensatz zur Analyse des WIdO waren bei dieser Studie keine Insulindosen bekannt. Daher konnte die aufgeworfene Frage der Abhängigkeit des Krebsrisikos von der Insulin-glargin-Dosis nicht näher untersucht werden. Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass ein Zusammenhang zwischen der Gabe von Insulin glargin und dem vermehrten Auftreten von Krebs weder ausgeschlossen noch bestätigt werden kann.

### ***Schwedische Kohortenstudie [5]***

Die Analyse basierte auf Daten, die aus mehreren Registern zusammengeführt wurden, unter anderem einem Register aller verordneten Medikamente, einem Krebs- und Sterberegister, sowie Daten weiterer Register, die zum Beispiel Daten zu BMI, Raucherstatus oder Bildungsstand lieferten. In die Analyse

wurden 114.841 Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 1. Juli und dem 31. Dezember 2005 Insulin erhielten und für die vorher keine Krebsdiagnose dokumentiert worden war. Bei diesen Patienten wurde im Zeitraum von Januar 2006 bis Dezember 2007 untersucht, ob maligne Tumoren auftraten. Die Patienten wurden in drei verschiedene Gruppen unterteilt: Patienten unter Glargin-Monotherapie (5.970 Patienten), unter Therapie mit Insulin glargin und anderen Insulinen (20.316 Patienten) oder Patienten, die andere Insuline und kein Insulin glargin erhielten (88.555 Patienten). Verschiedene Variablen wie Geschlecht, Alter, BMI und Raucherstatus wurden als potentielle Confounder in der Analyse mit berücksichtigt.

**Ergebnisse:**

Krebsfälle	Insuline (Nicht-Glargin)		Insulin glargin Monotherapie		Inzidenz-ratio (95%-Konfidenzintervall)	
	Anzahl Fälle/ Personen-jahre	Inzidenzrate (pro 1000 Patienten-jahre)	Anzahl Fälle/ Personen-jahre	Inzidenzrate (pro 1000 Patienten-jahre)	Unadjustiert	adjustiert
<b>Alle malignen Tumore</b>	2.199/ 148.804	14,8	149/ 10.323	14,4	0,98 (0,83–1,15)	1,06 (0,90 – 1,25) <sup>a</sup>
<b>Alle malignen und in situ Tumore</b>	2.353/ 144.499	16,3	156/ 10.009	15,6	0,96 (0,81–1,13)	1,04 (0,88 – 1,22) <sup>a</sup>
<b>Brustkrebs (Frauen)</b>	183/ 69.358	2,6	25/ 4.974	5,0	1,91 (1,25 – 2,89)	1,97 (1,30 – 3,00) <sup>b</sup>
<b>Prostata-CA</b>	432/ 91.845	4,7	32/ 6.037	5,3	1,13 (0,79 – 1,61)	1,26 (0,88 – 1,80) <sup>c</sup>
<b>Gastro-intestinale Tumoren</b>	430/ 165.152	2,6	24/ 11.273	2,1	0,82 (0,54 – 1,23)	0,91 (0,61 – 1,38) <sup>a</sup>

**Tabelle 2:** Krebsinzidenzen und Inzidenzraten für Patienten, die Glargin-Monotherapie oder andere Insuline erhielten. a: adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Alter bei Diabetesbeginn und KHK; b: adjustiert für Alter, BMI, Raucherstatus, Alter bei Diabetesbeginn, KHK und Alter bei Geburt des ersten Kindes; c: adjustiert für Alter, BMI, Raucherstatus, Alter bei Diabetesbeginn und KHK.

Krebsfälle	Insuline (Nicht-Glargin)		Insulin glargin in Kombination mit anderen Insulinen		Inzidenz-ratio (95%-Konfidenzintervall)	
	Anzahl Fälle/ Personen-jahre	Inzidenzrate (pro 1000 Patienten-jahre)	Anzahl Fälle/ Personen-jahre	Inzidenzrate (pro 1000 Patienten-jahre)	Unadjustiert	adjustiert
Alle malignen Tumore	2.199/ 148.804	14,8	341/ 36.892	9,2	0,63 (0,56 – 0,70)	1,02 (0,91 – 1,15) <sup>a</sup>
Alle malignen und in situ Tumore	2.353/ 144.499	16,3	360/ 35.902	10,0	0,62 (0,55 – 0,69)	1,00 (0,89 – 1,13) <sup>a</sup>
Brustkrebs (Frauen)	183/69.358	2,6	41/ 16.882	2,4	0,92 (0,66 – 1,29)	1,17 (0,81 – 1,68) <sup>b</sup>
Prostata-CA	432/ 91.845	4,7	58/ 21.862	2,7	0,56 (0,43 – 0,74)	1,05 (0,79 – 1,40) <sup>c</sup>
Gastrointestinale Tumoren	430/ 165.152	2,6	50/ 39.305	1,3	0,49 (0,36 – 0,65)	0,82 (0,61 – 1,12) <sup>a</sup>

**Tabelle 3:** Krebsinzidenzen und Inzidenzraten für Patienten, die Glargin-Monotherapie oder Insulin glargin in Kombination mit anderen Insulinen erhielten. a: adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Alter bei Diabetesbeginn und KHK; b: adjustiert für Alter, BMI, Raucherstatus, Alter bei Diabetesbeginn, KHK und Alter bei Geburt des ersten Kindes; c: adjustiert für Alter, BMI, Raucherstatus, Alter bei Diabetesbeginn und KHK.

### Diskussion:

In der schwedischen Kohortenstudie fand sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten Brustkrebs bei Patientinnen, die Insulin glargin als Monotherapie erhielten im Vergleich zu Patientinnen, die kein Insulin glargin erhielten. Das Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Tumore, für Prostata-CA oder die Krebsgesamtinzidenz war bei Anwendern von Insulin glargin genau so hoch wie bei Anwendern anderer Insuline. Obwohl in der Studie zahlreiche mögliche Störvariablen wie BMI, Metformin- oder Östrogen-Einnahme bekannt waren und in der Analyse berücksichtigt wurden, lagen keine Informationen zum Alkoholgebrauch oder zu Nahrungsgewohnheiten als möglichen Einflussfaktoren vor. Die gleichzeitig in der Studie miterfassten Daten zur Mortalität und der Inzidenzen von Myokardinfarkten zeigten keinen Unterschied zwischen Glargin-Anwendern und Patienten, die andere Insuline erhielten und deuten nicht darauf hin, dass Patienten mit Glargin-Monotherapie eine höhere Morbidität als die Nicht-Anwender hatten. Allerdings ist der Beobachtungszeitraum, der für die Datenanalyse zur Verfügung stand, für die Beurteilung eines eventuellen erhöhten Krebsrisiko recht kurz. Die Autoren führen aus, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Befund der erhöhten Brustkrebshäufigkeit ein reiner Zufallsbefund ist. Auch die Tatsache, dass zwar für Patienten unter Insulin-Monotherapie ein erhöhtes Risiko gefunden wurde, nicht jedoch bei Patienten, die Insulin glargin in Kombination mit anderen Insulinen erhielten, kann nicht

genau geklärt werden. Dies könnte ein Zufallsbefund sein, auf die Interaktion der verschiedenen Insuline oder aber auf einen unbekanntem Einflussfaktor in der Insulin glargin-Gruppe zurückzuführen sein. Auffällig ist auch, dass keine signifikanten Ergebnisse für Prostata-CA oder gastrointestinale Tumoren gefunden wurden.

### ***Britische Kohorten-Studie [6]***

Diese retrospektive Kohortenstudie wertete Daten des THIN (The Health Information Network) aus, einer auf Informationen aus ca. 300 britischen Allgemeinpraxen beruhenden Datenbank. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die älter als 40 Jahre waren und die nach der Einführung von Insulin glargin im Jahre 2000 entweder orale Antidiabetika oder Insulin erhielten. Dabei wurden je nach Therapieregime mehrere Kohorten gebildet: Patienten mit jeweils neu begonnener Metformin-Monotherapie, Sulfonylharnstoff-Therapie, mit Wechsel von einer Monotherapie mit oralen Antidiabetika (OAD) zu einer Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoffen und Patienten mit vorangegangener OAD-Therapie, die zum ersten mal eine Insulintherapie erhielten. Innerhalb der Insulingruppe wurden folgende Unterklassen gebildet: Insulin glargin-Monotherapie, lang wirksames Humaninsulin ohne andere Insulinarten, biphasisches Humaninsulin, analoges biphasisches Insulin. Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten eines malignen Tumors, sekundärer Endpunkt bildete das erste Auftreten einer von vier Tumorerkrankungen (Mamma-CA, Pankreas-CA, Kolon-CA oder Prostata-CA) nach Wechsel des Therapieregimes bei Patienten ohne Krebsvorerkrankungen. Zahlreiche Covariablen wie Geschlecht, Blutdruck, BMI, Raucherstatus und andere Morbiditätsparameter konnten auf Grund der Daten berücksichtigt werden. Metformin-Therapie wurde als Covariable in das Cox-Modell der Insulinsubgruppen aufgenommen, da eine Assoziation mit einem verringerten Krebsrisiko angenommen wird. Das initiale Modell berücksichtigte die Covariablen Alter, Geschlecht, Raucherstatus und vorangegangene Krebsdiagnosen.

62.809 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, davon 31.421 mit Metformin-Monotherapie, 7.439 mit Sulfonylharnstoff-Monotherapie, 13.882 mit einer Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff und 10.067 mit Insulintherapie (davon 2.286 mit Insulin glargin, 1.262 mit langwirksamem Humaninsulin, 2.003 mit biphasischem Humaninsulin, 2.483 mit analogem biphasischem Insulin). Die Gruppen unterschieden sich stark: Metformin-Patienten waren im Schnitt jünger, Patienten, die Sulfonylharnstoffe erhielten, meist älter. Ebenso differierte auch die Dauer des Diabetes: Patienten mit Metformin-Therapie hatten im Mittel 1,5 Jahre Diabetes, während solche, die Insulin erhielten, im Mittel 6,2 Jahre erkrankt waren. Unterschiede gab es auch innerhalb der Insulingruppe: Patienten mit analogem biphasischem Insulin waren im Schnitt jünger als Patienten mit biphasischem Humaninsulin.

### ***Ergebnisse:***

Bei insgesamt 2.106 Patienten trat ein dokumentierter maligner Tumor auf (1,1% jährliche Inzidenz). Dabei zeigte sich in der unadjustierten Analyse eine geringere Inzidenz bei den jüngeren Patienten mit Metformin-Monotherapie und die höchste Inzidenz bei den älteren Patienten mit Sulfonylharnstoff-Monotherapie. Nach Adjustierung zeigte sich in der Metformin-Gruppe immer noch das geringste Risiko, in der

Gruppe der insulintherapierten Patienten war das Risiko am höchsten (Tabelle 4). Unter den verschiedenen Insulinsubgruppen fanden sich keine unterschiedlichen Krebsinzidenzen (Tabelle 5). Bezogen auf die einzelnen untersuchten Tumorarten wurde aber ein erhöhtes Auftreten von Kolon- und Pankreaskarzinomen unter Insulintherapie oder Sulfonylharnstoff-Therapie im Vergleich zu Metformin-Monotherapie festgestellt. Im Auftreten von Brustkrebs oder Prostatakarzinom unterschieden sich die untersuchten Gruppen nicht.

<b>Variablen</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Behandlung</b>			
▪ <b>Sulfonylharnstoffe</b>	1,36	1,19 – 1,54	<0,001
▪ <b>Metformin und Sulfonylharnstoffe</b>	1,08	0,96 – 1,21	0,21
▪ <b>Insulin</b>	1,42	1,27 – 1,60	<0,001
<b>Geschlecht (weiblich vs. männlich)</b>	0,88	0,81 – 0,97	0,01
<b>Alter (Jahre)</b>	1,04	1,04 – 1,05	<0,001
<b>Raucherstatus (Racher vs. Nichtraucher)</b>	1,35	1,22 – 1,49	<0,001
<b>Bereits vorliegender maligner Tumor (Ja vs. Nein)</b>	3,86	3,46 – 4,31	<0,001

**Tabelle 4:** Cox-Modell für die Progression zum Auftreten maligner Tumoren in den verschiedenen Therapiegruppen; HR: Hazard ratio im Vergleich zur Metformin-Monotherapie

<b>Variablen</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Behandlung</b>			
▪ <b>Humanes Basalinsulin</b>	1,24	0,92 – 1,70	0,19
▪ <b>Humanes biphasisches Insulin</b>	0,88	0,66 – 1,19	0,42
▪ <b>Analoges biphasisches Insulin</b>	1,02	0,76 – 1,37	0,91
<b>Geschlecht (weiblich vs. männlich)</b>	0,92	0,75 – 1,14	0,45
<b>Alter (Jahre)</b>	1,04	1,03 – 1,05	<0,001
<b>Raucherstatus (Racher vs. Nichtraucher)</b>	1,56	1,21 – 2,02	0,001
<b>Bereits vorliegender maligner Tumor (Ja vs. Nein)</b>	3,78	2,92 – 4,90	<0,001

**Tabelle 5:** Cox-Modell für die Progression zum Auftreten maligner Tumoren in den verschiedenen Insulin-Therapiegruppen; HR: Hazard ratio im Vergleich zur Glargin-Monotherapie

### **Diskussion:**

In der Studie fand sich wie schon in anderen Untersuchungen ein geringeres Krebsrisiko unter Metformin-Therapie und ein höheres Risiko unter Insulintherapie. Allerdings fand sich entgegen derzeit bestehender Vermutungen zur Verringerung des Brustkrebsrisikos durch Metformin in dieser Analyse keine Reduktion desselben unter Metformin-Einnahme. Bei Untersuchung der einzelnen Subgruppen mit unterschiedlicher Insulintherapie konnte kein Unterschied im Auftreten von Krebs zwischen den ver-

schiedenen Insulinen festgestellt werden, jedoch war die Ereignisrate insgesamt relativ gering. Die Studie unterliegt allerdings den üblichen Limitationen einer Kohortenstudie. In Bezug auf die Krebsrate könnte es auch ein „Under-Reporting“ von Seiten der Allgemeinmediziner gegeben haben, da die Datenbank Routinemeldungen wiedergibt. Die Gabe von Insulin glargin war nicht mit einem höheren Krebsrisiko assoziiert, allerdings betonen die Autoren, dass größere und detailliertere Analysen nötig sind, um diesen Sachverhalt adäquat zu untersuchen.

### **Auswertung einer Studie zum Retinopathie-Risiko [9]**

Anlässlich der veröffentlichten Kohortenstudien zum erhöhten Krebsrisiko publizierten die Autoren einer Studie zum Vergleich von Insulin glargin und NPH-Insulin in Bezug auf das Retinopathie-Risiko ihre Daten unter dem entsprechenden Blickwinkel der gemeldeten Daten zum Tumorrisiko.

Die betroffene Studie [10] war eine randomisierte offene 5-Jahresstudie und verglich die zweimal tägliche Gabe von NPH-Insulin (509 Patienten) mit der Gabe von Insulin glargin (515 Patienten) als Basalinsulin in Bezug auf das Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie. Primärer Endpunkt war der prozentuale Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung um mehr als 3 Punkte auf der EDTRS-Retinopathie-Skala. In der Nichtunterlegenheits-Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen in Bezug auf das Fortschreiten der Retinopathie festgestellt werden. Die nun analysierten Krebsfälle wurden lediglich als Sicherheitsendpunkte im Rahmen der routinemäßigen Pharmakovigilanz der klinischen Studie erfasst. Dementsprechend ist die Aussagekraft der Analyse gering. Insgesamt traten 57 Fälle von Neoplasien in der Insulin glargin-Gruppe (11,1%) und 62 Neoplasien in der NPH-Insulin-Gruppe (12,3%) auf. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant, dies kann aber auf die entsprechend der geringe Power der Studie zur Detektion der im Vergleich zum eigentlichen Endpunkt der Studie relativ selten auftretenden Krebsfälle zurückzuführen sein.

Somit konnten diese Daten den Verdacht auf ein erhöhtes Krebsrisiko unter Insulin glargin nicht bestätigen. Die Studie war zwar mit fünf Jahren relativ lang, allerdings verfügt sie über viel zu geringe Fallzahlen, um eine klare Aussage über diese Problematik zu erlauben.

### **Fazit:**

Die aktuell veröffentlichten Kohortenstudien deuten darauf hin, dass die Gabe von Insulin glargin mit einem erhöhten Krebsrisiko im Vergleich zu Humaninsulin assoziiert sein könnte. Der Verdacht gründet sich allerdings lediglich auf in-vitro-Untersuchungen und auf observationelle Untersuchungen, die in ihrer Aussagekraft wegen der hohen Anfälligkeit für systematische Verzerrungen nur sehr eingeschränkt sind. Hinzu kommt, dass die Studienergebnisse teils in sich nicht konsistent sind. Eine klare Antwort auf die Frage, ob durch die Gabe von Insulinanaloga das Krebsrisiko erhöht wird, können nur groß angelegte systematische klinische Studien geben. Die europäische Zulassungsbehörde EMA kommt in Ihrer Pressemitteilung vom 23. Juli 2009 [11] zu dem Schluss, dass die vorgelegten Studien wegen ihrer methodischen Einschränkungen keine eindeutige Aussage zum erhöhten Krebsrisiko machen können. Daher kann ein erhöhtes Risiko weder ausgeschlossen, noch bestätigt werden. In Zusammenarbeit mit dem Hersteller und der Fachwelt werden jedoch weitere Untersuchungen zur Klärung dieser Fragen angestrebt.

## Literatur:

- [1] Werner H, Weinstein D, Bentov I. Similarities and differences between insulin and IGF-I: structures, receptors, and signalling pathways. *Arch Physiol Biochem*. 2008 Feb;114(1):17-22.
- [2] Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Laron Z, Werner H. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009 Jan;25(1):41-9.
- [3] <http://www.diabetologia-journal.org/cancer.html>; zuletzt abgerufen am 14.07.2009
- [4] Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009 Jun 30.
- [5] Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*. 2009 Jul 9.
- [6] Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Jul 2.
- [7] Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*. 2009 Jul 15.
- [8] Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer?. *Diabetologia*. 2009 Jul 9.
- [9] Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia*. 2009 Jul 16.
- [10] Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia*. 2009 Jun 13.
- [11] EMEA Press Release. European Medicines Agency update on safety of insulin glargine. 23 July 2009. Doc. Ref. EMEA/470632/2009.