

Krebsgefahr durch Lantus: falscher Alarm?

Possible Cancer Risks from Lantus: a False Alarm?

Ernst Chantelau¹

Insulinanaloga sind patentgeschützte Pharmaka – im Unterschied zum natürlichen Insulin. Ihre biologischen Wirkungen (soweit überhaupt untersucht) sind ähnlich – aber nicht identisch – wie die des natürlichen Insulins. Klinische Vorteile sind nicht eindeutig erwiesen, mögliche Risiken ebenso wenig.

Hintergrund: Am 01.07.2009 veröffentlichte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in ihrem „Newsletter 140“ eine Warnung bezüglich des Insulin-Analogs Glargin (Lantus): „Eine Neueinstellung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf Insulin Glargin sollte derzeit jedoch nicht erfolgen. Weiterhin sollten alternative Insulintherapien mit Humaninsulin bei Patienten mit Tumorerkrankungen ... frühzeitig in Betracht gezogen werden“ (<http://www.akadae.de/49/1072009-140.html>). Und die amerikanische FDA gab einen „wichtigen Warnhinweis“ bezüglich Lantus heraus (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a600027.html>). Die europäische Behörde EMEA äußerte am 23.07.09, da eine ursächliche Beziehung zwischen der Anwendung von Lantus und Krebserkrankungen weder ausgeschlossen noch bestätigt werden könne, müsse der Hersteller Sanofi-Aventis weitere Forschungsanstrengungen unternehmen, um Klarheit zu schaffen (Doc.Ref.EMEA/470632/2009). Hintergrund dieser Aktivitäten: drei von vier aktuell veröffentlichten epidemiologischen Untersuchungen im Fachjournal *Diabetologia* hatten den Verdacht auf ein erhöhtes Krebsrisiko bei Lantus-Anwendern ergeben. Die Öffentlichkeit war schockiert. Doch kam dieser Verdacht wirklich wie ein Blitz aus heiterem Himmel? Hatte es nicht schon lange vorher warnende Anzeichen gegeben?

Schlüsselwörter: Insulin-Therapie, Insulin Glargin, Insulinanaloga, Tumorwachstum, Wachstumsfaktoren, Krebs

Insulin analogues are patent-protected pharmaceuticals – in contrast to natural insulin. Their biologic effects – as far as they have been studied – are comparable, but not identical to those of natural insulin. Neither clinical advantages nor potential risks have unequivocally been demonstrated.

Background: On July 1st, 2009, the Drug Commission of the German Medical Association published in its “Newsletter 140” a warning regarding the use of the insulin analogue glargine (Lantus): “Patients with type 2 Diabetes mellitus should not start insulin treatment with insulin glargine. Furthermore, alternative insulin preparations should be considered early in patients suffering from tumors.” (<http://www.akadae.de/49/1072009-140.html>). And the US Federal Drug Administration FDA issued an “important warning” concerning Lantus (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a600027.html>). The European institution, EMEA, requested on July 23, 2009, that the manufacturer Sanofi-Aventis should develop a strategy for generation of further research in this area, since a relationship between insulin glargine and cancer could not “be confirmed or excluded” (Doc.Ref.EMEA/470632/2009). Background of these activities is the publication of four studies in *Diabetologia*, the journal of the European Association for the Study of Diabetes, three of which independently raised concern over a possibly increased cancer risk in Lantus-users. The public was shocked. But did this suspicion came like a bolt from the blue? Or had there not been warning signs long before?

Keywords: insulin therapy, insulin glargine, insulin analogues, tumor growth, growth factors, cancer

¹ Holthorster Weg 16, Bremen

Peer reviewed article eingereicht: 05.08.2009, akzeptiert: 26.08.2009

DOI 10.3238/zfa.2009.0456

Wachstumsfördernde Wirkung von Insulin und Insulinderivaten

Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass Insulin das Zellwachstum in erheblichem Umfang fördert. Die molekularen Mechanismen sind mittlerweile gut erforscht, scheinen aber kaum zu interessieren. Insulin gilt vielen ausschließlich als blutzuckersenkendes „gutes“ Hormon. Aber Insulin stimuliert – außer seinen spezifischen Rezeptor, der hauptsächlich die Stoffwechseleffekte bewirkt – sogenannte Hybridrezeptoren, die sehr stark dem IGF-1 Rezeptor ähneln und IGF-1 Effekte auslösen, d. h. die Zellproliferation steigern und die Apoptose hemmen. Hybridrezeptoren werden insbesondere bei hohen Insulinkonzentrationen stimuliert; Hybridrezeptoren werden vermehrt von Tumoren, z. B. bestimmten Mammacarcinomen, gebildet [1]. Epidemiologische Studien (z. B. [2]) haben wiederholt einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Insulinspiegel von Patientinnen und ihrem Mammacarcinom-Risiko gezeigt. Experimentelle Untersuchungen bestätigen die Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen Insulineffekt und Krebswachstum [3, 4]. Insulin fördert das Tumorstadium, ist aber – nach heutigem Verständnis – kein Karzinogen.

Die aktuell publizierten Studien an großen Populationen (die von interessierter Seite methodologisch angezweifelt werden) scheinen nun darauf hinzuweisen, dass das Insulinanalogon Lantus das Zell- bzw. Krebswachstum stärker fördert als natürliches Insulin.

Gentechnik macht's möglich: stets derselbe Trick ...

Nach der erfolgreichen Vermarktung des gentechnologisch produzierten Humaninsulins in den 1990ern (mit dem Slogan „Humaninsulin – humaner geht's nicht“) wurde in der Folgezeit erneut mit patentgeschützten Insulin-Innovationen Kasse gemacht. Im Unterschied zum humanidentischen Hormon waren diesmal synthetische Insulin-Derivate [5] das Ziel. Diese euphemistisch Insulin-Analoga genannten Präparate [6] wurden mit der Begründung lanciert, sie würden zur Verbesserung der Therapie benötigt – die Absorption der rasch

wirkenden Insulin-Präparate müsse beschleunigt, die der verzögert wirkenden Präparate verlangsamt werden (eine Experten-Hypothese [7]). Die sich ans Werk machenden Insulin-Chemiker orientierten sich dabei in staunenswerter Naivität zunächst ausdrücklich am Modell des insulin-like growth factor 1 (IGF-1) [5, 8], einem Wachstumsfaktor, der aufgrund seiner Molekülstruktur in pharmazeutischer Zubereitung weniger zu Molekülkomplexen aggregiert. Er liegt nach Injektion ins Subkutangewebe eher in Einzelmolekülen vor, wird folglich rascher in die Blutbahn absorbiert als Insulin. Und so erscheint das erste zugelassene schnellabsorbierte Analogon Lispro Humalog nach subkutaner Injektion ca. 10–15 Minuten rascher in der Blutbahn als Humaninsulin. Viel Aufhebens wurde um diesen Absorptions-Unterschied gemacht, wenig dagegen um die Unterschiede in den biologischen Wirkungen zwischen Humalog und natürlichem Insulin. Effekte von Humalog u. a. auf das Zellwachstum, die Apoptose und den Proteinmetabolismus wurden kaum in Betracht gezogen. Zwar wurden einige Rezeptor-Bindungsstudien durchgeführt, die z. B. für Humalog verglichen mit natürlichem Insulin schon bei Zulassung 1997 eine um 60 % höhere Bindung an den IGF-1 Rezeptor in bestimmten Zellkulturen zeigten [8], aber dieser Befund wurde heruntergespielt.

Dabei hatte die Konkurrenz, NovoNordisk (ca. 50 % Anteil am globalen Insulinmarkt, den Rest teilen sich Sanofi/Aventis und Ely Lilly) schon 1992 einen herben Rückschlag erlitten, als zufällig herauskam, dass ihr schnellabsorbiertes Insulinderivat B10Asp, das bereits in der klinischen Prüfung war [9], im Tierversuch bei Ratten die Brustkrebsrate erhöht. Die Tierversuchsergebnisse mit B10Asp sind nur als Abstract [10], aber nie vollständig veröffentlicht worden.

Die Firma Lilly hat außer Humalog klugerweise kein weiteres Insulinderivat auf den Markt gebracht; NovoNordisk und Sanofi/Aventis dagegen haben sich mit den langsam-absorbierten Derivaten Levemir und Lantus und den schnell-absorbierten Derivaten NovoRapid und Apidra in letzter Zeit am Markt und an der Börse positioniert.

Sämtliche Insulinanaloga haben – neben ihren propagierten Absorptions-

eigenschaften – die eine oder andere biologische Wirkung, die von der des natürlichen Insulins abweicht (z. B. bei der Thrombozytenfunktion, beim Eiweißabbau, der Apoptose, der Mitogenität [5, 11]). Je mehr biologische Insulin-Wirkungen untersucht werden, desto mehr Abweichungen findet man. Lantus beispielsweise erhöht den IGF-1 Spiegel im Serum, das langwirkende Analog Levemir der Firma NovoNordisk reichert sich in Leber und Gehirn an – natürliches Insulin tut das nicht [12].

Insulinanaloga und Krebs: (k)ein Zusammenhang?

Alle zugelassenen Insulinderivate sind bezüglich ihrer Förderung des Zellwachstums nicht ausreichend geprüft worden. Die Zulassungsbehörden haben diesen Aspekt ausgeblendet. Die EMA, die europäische Zulassungsbehörde, hat entweder ausdrücklich darauf verzichtet, geeignete Tumor- und Kanzerogenitätsstudien vor der Zulassung zu verlangen (Apidra, Levemir) oder sie hat sich mit ungeeigneten, nicht einmal 2 Jahre dauernden Untersuchungen zufriedengegeben (Humalog, NovoRapid, Lantus [5], siehe auch: [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Apidra, Lantus, NovoRapid, Humalog, Levemir](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Apidra/Lantus/NovoRapid/Humalog/Levemir)). Keines der Insulinanaloga ist je offiziell an Krebsgeweben geprüft worden. Bei der Neuzulassung von synthetischen Proteinen ist die EMA sehr viel rigider, dort sind solche Studien zwingend – bei den Insulinanaloga allerdings hat sich die Industrie mit dem Trick, die Zulassung dieser synthetischen Proteine unter der Rubrik „Insulin“ zu betreiben, um diese Studien herumgemogelt. Aufgrund von Laboruntersuchungen mit Lantus, die an Osteosarkomzellen ein 6-fach erhöhtes mitogenes Potenzial (gegenüber natürlichem Insulin) ergeben hatten, verfasste die EMA 2001 ein Memorandum [13] mit detaillierten Empfehlungen zu Mitogenitätsstudien etc. – nur gehalten hat sich daran keiner, weder die Behörde selbst, noch die Insulinindustrie. Industrie-geförderte Untersuchungen, u. a. an Zellkulturen, die die Harmlosigkeit der Analoga belegen sollten, konnten in unabhängigen Studien – mühselig von privater Hand finanziert – nicht reproduziert werden. Der Verdacht, dass

Prof. Dr. med. Ernst Chantelau ...



... war bis 2005 mehr als 20 Jahre lang verantwortlich für die Diabetesambulanz an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf. Er ist bis dato Gutachter für verschiedene Fachzeitschriften, u. a. Diabetes Care, Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, ACP Journal Club, Diabetologia. Seit 2008 ist er im Vorruhestand.

z. B. Lantus das Krebswachstum besonders fördern könnte, ist also mitnichten aus der Luft gegriffen, ausgeräumt bzw. ein „falscher Alarm“ (wie Prof. Pocock, u. a. von Sanofi/Aventis gesponsort) im Lancet behauptet (Lancet online 20.07.09).

„Es sollte zweifelsfrei geklärt werden, warum die in vitro nachgewiesene Mitogenität einzelner Analoga und eventueller Metaboliten beim Diabetiker unter einer Langzeittherapie nicht von Bedeutung ist.“

Prof. Dr. med. Jürgen Beyer, Mainz,
vormals Präsident der
Deutschen Diabetes-Gesellschaft [20]

Brauchen wir Insulinanaloga?

Nein. Der therapeutische Nutzen der Analoga ist minimal, ein klinischer Vorteil gegenüber dem „etablierten“ Humaninsulin kaum nachweisbar [14, 15, 16], die Risiken sind unbekannt. Die Vermarktungsgeschichte des Humaninsulins (Nutzen gegenüber dem etablierten hochgereinigten Schweineinsulin nicht nachgewiesen, Risiken nicht untersucht [17, 18]) wiederholte sich.

Es ist seit 25 Jahren nur sehr selten das Insulinpräparat, das über den Therapieerfolg entscheidet. Entscheidend ist vielmehr der Umgang eines Patienten mit dem Insulin, wie gut er sich mit seinem Insulin auskennt, wie gut er seine persönlichen Reaktionen darauf kennt und sich darauf einstellen kann. Wichtig ist, wie gut er informiert ist und welche praktischen Fähigkeiten er im Umgang mit seiner Therapie erlernt hat. Der Sozialstatus spielt eine Rolle, die psychische Verarbeitung der Chronizität der Erkrankung, die psychische Ver-

arbeitung von Misserfolgen bei der Selbsttherapie, die Akzeptanz des Therapieaufwands durch den Patienten und seine Umgebung. Aber auch die Individualisierung der Therapie (gemäß der individuellen Bedürfnisse und Fähigkeiten – wir brauchen eine, zwei, drei, viele Insulinstrategien!) ist von Bedeutung sowie die Erfahrung und Beratung des betreuenden Diabetesarztes – aber nur sehr selten das Insulinpräparat. Oft sind es lädierte Spritzstellen, die die Insulintherapie zum Roulettespiel machen.

Natürliches, unmodifiziertes Insulin – da weiß man, was man hat

Sicherlich kann man mit Insulinanaloga seinen Blutzucker ebenso gut behandeln wie mit natürlichem Insulin, wenn man weiß, wie man damit umzugehen hat. Doch aus den genannten Gründen sollten insbesondere Diabetiker mit Tumor-erkrankungen bzw. Tumorverdacht dem natürlichen, in Jahrmillionen der Evolution hervorgebrachten Insulin den Vorzug geben.

Die Absorption aus dem Subkutan-gewebe lässt sich durch einfache physikalische Manipulationen beeinflussen, dazu braucht es keine Veränderungen am Insulinmolekül. Verdünnung der Insulinkonzentration (z. B. Insulin in der Konzentration von 20 bzw. 40 Einheiten pro ml) beschleunigt die Absorption, ebenso das Anbringen von seitlichen Löchern in der Injektionskanüle („sprinkler needle“, wurde schon vor Jahren publiziert) oder Erwärmung der Injektionsstelle.

Bei Unverträglichkeit von Verzögerungsinsulin mit Protaminzusatz (NPH-Insulin) leistet das gute alte Zink-Insulin (früher unter dem Namen Monotard oder Lente bekannt, heute nur noch als Tierarznei unter dem Namen Caninsulin erhältlich, auch für Menschen geeignet!) gute Dienste. Monotard ist vom

Hersteller NovoNordisk zugunsten der Vermarktung seines Analogons Levemir aus dem Verkehr gezogen worden, Lente wird noch in Argentinien (Betasint Lenta) hergestellt. Manche Patienten profitierten von der Insulinmischung Semilente, die heute leider nirgends mehr hergestellt wird (wurde von NovoNordisk vom Markt genommen). Ultralang, d. h. 24 Stunden und länger wirkende Verzögerungsinsuline (bzw. die entsprechenden Analoga) sind keine gute Option für die intensiviertere Insulintherapie, da mit ihnen die Dosisanpassung kaum sinnvoll zu handhaben ist (Änderungen der Dosierung kommen erst mit 2–3 Tagen Latenz zur Wirkung). Die aufwendige, weil sehr fein abzustufende Insulintherapie mit einer Insulinpumpe ist bei problematischer Einstellbarkeit eine Alternative für motivierte Patienten. Die ärztliche Hilfestellung bei der Anwendung von Insulin muss verbessert werden, die Kenntnis der Ärzte im Umgang mit Insulin muss verbessert werden.

Tipps zu Umstellung von Insulinanaloga auf Humaninsulin

Wie alle (firmengestützten) klinischen Studien zeigen, ist die Dosierung mit beiden Präparatgruppen nahezu identisch. Einzig muss bei den Patienten, die Lantus nur einmal täglich in großer Dosis (z. B. mehr als 15 Einheiten) spritzten – viele injizieren es zweimal täglich – auf zwei annähernd gleiche Humaninsulin-(Verzögerungsinsulin-)Dosen umgesetzt werden, z. B. statt einmal 20 Einheiten Lantus 2 x 10 Einheiten NPH Insulin (z. B. Insuman Basal). Bei raschwirkenden Präparaten kann die Dosierung 1 : 1 übertragen werden; die Obergrenze bei der Einzeldosis sollte bei ca. 10–12 Einheiten pro Mahlzeit angesetzt werden. Ein eventueller Spritz-Ess-Abstand ist mit beiden Präparatgruppen gleichermaßen zu beachten [19], in Abhängigkeit z.B. vom aktuellen präprandialen Blutzuckerwert.

Zu guter Letzt

Auch die Lebensmittelindustrie beglückt uns mit Analoga, wegen ihrer vorteilhaften „funktionalen Eigenschaften“ – sie lassen sich besser (profitabler!) verarbei-

ten als Naturprodukte: Analog-Käse ist ein Käse-Imitat ohne Milch, bestehend aus einer Trockenmischung, Wasser, Pflanzenöl und Aromastoffen. Riecht wie Käse, schmeckt wie Käse, ist aber kein Käse; ist aber besser als Naturkäse geeignet zur industriellen Produktion von Fertig-Pizza und Käsebrötchen. Ana-

log-Schinken gibt es, Joghurt mit Analog-Erbeeren (Holzspäne mit naturidentischen Aromen) u.v.a.m. (Foodwatch, Berlin 2009). Zu Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie – ja, wen eigentlich?

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Ernst Chantelau
Holthorster Weg 16
28717 Bremen
E-Mail: lobnig@med.uni-duesseldorf.de

Literatur

1. Vigneri R, Frasca F, Sciacca L, Vigneri P, Frittitta L. Insulin, insulin-like growth factor-1, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Letter. J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1030–1031
2. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H et al. Insulin, insulin-like growth factor-1, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Letter. J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 48–60
3. Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, Lum JJ, DeBerardinis RJ, Zhao F, Viollet B, Thomson CB. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer Res* 2007; 67: 6745–6752
4. Chappell J, Leitner JW, Solomon S, Golovchenko I, Goalstone ML, Draznin B. Effect of insulin on cell cycle progression in MCF-7 breast cancer cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 38023–38028
5. Chantelau E. Über das therapeutische und karzinogene Potential von Insulinanaloga. *Arzneimittel-, Therapie-Kritik* 2005; 37: 201–207
6. Hansen B. The impact of the chemical synthesis of insulin on the development of new pharmaceuticals. *Akt Endokrin Stoffw* 1990; 11: 212–214
7. Berger M. Towards more physiological insulin therapy in the 1990s. *Diab Res Clin Pract* 1989; 6: S 25–31
8. Chantelau E. Kurzbewertung: Lispro-Insulin Humalog. *internistische praxis* 1997; 37: 443–446
9. Nielsen FS et al. Long-term comparison of human insulin analogue B10Asp and soluble human insulin in IDDM patients on a basal/bolus insulin regimen. *Diabetologia* 1995; 38: 592–598
10. Jorgensen LN, Dideriksen LH, Drejer K. Carcinogenic effect of human insulin analogue B10Asp in female rats. *Abstract. Diabetologia* 1992; 35/Suppl. 1: A3
11. Eckardt K, Eckel J. Insulin analogues: action profiles beyond glycaemic control. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 45–53
12. Tibaldi J. Actions of insulin beyond glycaemic control: a perspective on insulin detemir. *Advances in Therapy* 2007; 24: 868–882
13. EMEA. Points to consider document on the non-clinical assessment of the carcinogenic potential of insulin analogues, released 15 November 2001. *CMPM /SWP/372/01*
14. Chantelau E. Insulin lispro (Humalog) bei Kindern und Jugendlichen. *Pro und Contra. Arzneimittel-, Therapie-Kritik* 1998; 30: 389–394
15. Kapellen TM, Wolf J, Rosenbauer J, Stachow R, Ziegler R, Szczepanski R, Holl RW for the DPV-Science Initiative. Changes in the use of analogue insulins in 37206 children and adolescents with type 1 diabetes in 275 German and Austrian centers during the last twelve years. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 329–335
16. Wagner VM, Rosenbauer J, Grabert M, Holl RW on behalf of the German Initiative on Quality Control in Pediatric Diabetology. Severe hypoglycaemia, metabolic control, and diabetes management in young children with type 1 diabetes using insulin analogs – a follow-up report of a large multicenter database. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 241–242
17. Teuscher A. *Insulin. A voice for choice.* Karger Verlag Basel, 2007
18. Richter B, Neises G. 'Human' insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. *Cochrane Library*, 2002. <http://www.cochrane.org>
19. Chantelau E. Spritz-Ess-Abstand bei Patienten, die mit Normalinsulin behandelt werden. *internistische praxis* 2005; 45: 725–727
20. Beyer J. Kommentar auf Anforderung der Schriftleitung. *Arzneimittel-, Therapie-Kritik* 2005; 37: 207–211