



## **Stellungnahme von diabetesDE und der Deutschen Diabetes Gesellschaft zum Zusammenhang zwischen Lantus und Krebs**

**Kürzlich veröffentlichte Studien weisen darauf hin, dass bei Menschen mit Typ 2 Diabetes möglicherweise ein erhöhtes Krebsrisiko unter dem lang wirksamen Analoginsulin Glargin (Lantus®) im Vergleich zu Humaninsulin besteht. Wie die European Association for Study of Diabetes (EASD) fordern auch die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) und diabetesDE dringend weitere Analysen, um den Zusammenhang zwischen lang wirksamen Analoginsulinen und Krebsentstehung aufzuklären (siehe Presseerklärung vom 26.6.09 und weitere Information auf [www.diabetesDE.org](http://www.diabetesDE.org) und [www.ddg.info](http://www.ddg.info)). Die Ergebnisse der Studien wurden unter anderen in den Tagesthemen und im Spiegel (Ausgabe 27/2009) in der Öffentlichkeit diskutiert. Es ist daher zu erwarten, dass bei insulinbehandelten Patienten mit Diabetes eine große Beunruhigung auftreten wird. Patienten mit Diabetes sollten jedoch auf keinen Fall ihre Insulingaben verändern, sondern in den nächsten Wochen das Gespräch mit ihrem Arzt suchen. Im Folgenden möchten wir den gegenwärtigen Kenntnisstand aus unserer Sicht zusammenfassen.**

### **Sollte auf Grund der Studien eine Änderung der Insulintherapie erwogen werden ?**

Die Autoren der Studien und mehrere wissenschaftliche Fachgesellschaften sind sich einig, dass die Erkenntnisse noch keine abschließende Bewertung über den Zusammenhang zwischen Insulin Glargin und Krebsentstehung zulassen. So hat die Amerikanische Diabetes-Gesellschaft ADA angesichts der Datenlage vor einer Überreaktion gewarnt: "Die Befunde dieser Publikationen sind widersprüchlich und lassen keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu und die Amerikanische Diabetes-Gesellschaft warnt vor einer Überreaktion, bevor mehr Informationen verfügbar sind." Dennoch ist eine sorgfältige Analyse der Ergebnisse gefordert. Daher unterstützen DDG und diabetesDE die Position der EASD, bestehende Therapiekonzepte mit Lantus zu überprüfen. Die EASD weist in ihrer Stellungnahme auf die Alternativen hin: Humaninsuline oder auch die Kombination von kurz- und langwirksamen Analoginsulinen (welche in der deutschen Studie nicht untersucht wurde, siehe unten) haben keinerlei erhöhtes Krebsrisiko aufgewiesen. Insbesondere Menschen, die bereits an Krebs erkrankt sind oder Frauen, in deren Familie Brustkrebs gehäuft vorkommt, sollten diese Alternativen mit ihrem Arzt besprechen. Davon unbelastete Patienten, die mit lang wirksamen Analoginsulinen gute Erfahrungen gemacht hätten, bräuchten jedoch keine voreiligen Schlüsse ziehen – so die EASD.

Die (möglichen, nicht gesicherten) Risiken müssen gegen unbestrittene Vorteile der Insulin-Glargin-Therapie abgewogen werden. Der Herausgeber der Zeitschrift

„Diabetologia“, Edwin Gale, und der Präsident der Europäischen Diabetes Gesellschaft, Ulf Smith, betonen in Ihrem Editorial zu den neuen Arbeiten, dass der Hauptvorteil der langwirksamen Analoga in der Reduktion der schädlichen Hypoglykämien liegt. In einer früheren Stellungnahme hatten diabetesDE und die Deutsche Diabetes-Gesellschaft Patienten und Ärzte darauf hingewiesen, dass eine Umstellung von langwirksamen Insulinanaloga auf intermediär wirkendes Humaninsulin unbestritten mit einer erhöhten Anzahl an gefährlichen Hypoglykämien einhergeht. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass sich zumindest bei den Patienten, bei denen die Wirkung der Humaninsuline nächtlich nicht ausreichend lange anhält, die Nüchternblutzuckerwerte nach einer Umstellung von Lantus verschlechtern. Diese Nachteile müssen bei der Entscheidung für eine Umstellung berücksichtigt werden.

### **Kann man aus den Daten zu Lantus Rückschlüsse auf Insulinanloga-Behandlung allgemein ziehen ?**

Nein. Wichtig ist festzustellen, dass sich aus diesen Ergebnissen keinerlei Hinweise auf die Behandlung von Menschen mit Diabetes Typ 1 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 Analoginsulinen (Detemir (Levemir®), Lispro (Humalog®), Aspart (Novorapid®) und Glulisin (Apidra®)) aus diesen Studien begründen.

### **Wie war die deutsche Analyse der AOK-Daten durch die IQWiG-Mitarbeiter aufgebaut (Hemkens LG et al)?**

Es wurden AOK-Daten von über 300.000 von Patienten mit Diabetes im Alter über 18 Jahre analysiert. Man verfügte über Verschreibungs-Daten, aus denen Insulin und Begleitmedikation abgeleitet wurden, sowie die Diagnoseverschlüsselungen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Diagnosen, die auf vorbestehende maligne Erkrankungen hindeuteten. Ausgeschlossen wurden darüber hinaus Patienten, die Kombinationen von Humaninsulin und Analoga oder Kombinationen verschiedener Analoga erhielten, so dass letztlich ca. 96.000 Patienten mit ausschließlich Humaninsulin, ca. 4.100 Patienten mit ausschließlich Insulin Aspart, ca. 3.300 Patienten mit ausschließlich Insulin Lispro und ca. 23.900 Patienten mit ausschließlich Insulin Glargin verglichen wurden. Orale antidiabetische Begleitmedikation war dabei erlaubt und unterschied sich z.T zwischen den Gruppen signifikant. Auch die übrige Begleitmedikation war z.T zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich. Mögliche Einflussfaktoren wie BMI, Rauchen und sozialer Status waren nicht bekannt und konnten nicht berücksichtigt werden. Der primäre Endpunkt war die Diagnose einer malignen Erkrankung.

### **Welche Ergebnisse zeigten sich in der deutschen Studie ?**

Sowohl bei Humaninsulin als auch bei den Analoga war die Insulindosis mit dem Krebsrisiko assoziiert. Dieser Befund ist nicht unerwartet, da Insulinresistenz mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergeht; ein kausaler Zusammenhang (Insulin verursacht Krebs) lässt sich dadurch aber nicht belegen. Da die mittlere Glargin-Dosierung niedriger als die von Humaninsulin war, war die Häufigkeit der Krebserkrankungen in der Lantus Gruppe sogar niedriger als in der Humaninsulin Gruppe. Wenn allerdings für die verwendete Dosis und weitere Interaktionen korrigiert wurde, ergab sich für die Glargin Gruppe verglichen mit der Humaninsulin Gruppe ein um den Faktor 1,19 (1,09-1,29) erhöhtes Risiko. Dieses errechnete

relative Risiko zum Humaninsulin stieg mit den Dosierungen an: 1,09 (1,0-1,19) bei 10IU, 1,19 (1,1-1,30) bei 30 IU und 1,31 (1,20-1,42) bei 50 IU. Für Insulin Aspart und Lispro fand sich bei dieser Berechnung kein erhöhtes Risiko.

### **Warum ist die Studie umstritten ?**

Ein erhöhtes Risiko errechnete sich erst nach statistischer Korrektur für die Insulindosis und auch nur dann, wenn Lantus das einzige verschriebene Insulin war; derartige Korrekturen können falsch-positive Ergebnisse liefern. Ein grundsätzliches Problem des Studienaufbaus ist, dass er keine Aussagen zur Kausalität zulässt. Das Krebsrisiko kann durchaus durch einen anderen Faktor erhöht sein, der wieder mit der Insulin-Glargin-Dosis assoziiert ist. Für diese Interpretation spricht die kurze Expositionszeit (1,3 Jahre!), denn es ist biologisch wenig plausibel, dass das Analogon innerhalb dieser kurzen Zeit Tumore verursacht. Die retrospektive Analyse birgt zudem die Gefahr des sogenannten Allokations-Bias, indem Ärzte kränkeren Patienten häufiger Lantus verschrieben haben könnten, und des Survival bias, indem Patienten durch das Medikament länger überlebt haben könnten, so dass sie deshalb häufiger an Krebs erkrankten. Schließlich fehlte eine Adjustierung für andere Krebsrisikofaktoren wie BMI (als Marker für Insulinresistenz) oder die Familienanamnese.

Aufgrund der Schwierigkeiten der Interpretation wurde die Publikation dieser Studie in Diabetologia zunächst von der Analyse auch anderer Datenbanken in anderen Ländern abhängig gemacht. Diese Analysen konnten die in der deutschen Studie gefundene Assoziation nicht reproduzieren (Currie et al.) und/oder wurden von ihren Autoren so interpretiert, dass sie keine Hinweise für eine krebserzeugende Wirkung von Insulin Glargin liefern (Jonasson et al., Colhoun et al.)

### **Wie waren die anderen neuen Studien aufgebaut und welche Ergebnisse hatten Sie ?**

#### **Jonassen JM et al.:**

Bei dieser schwedischen Studie wurden ca. 115.000 Patienten analysiert, denen 2005 Insulin verschrieben wurde. Diese Daten wurden dann mit dem Krebsregister der zwei Folgejahre abgeglichen. Drei Gruppen wurden gebildet: Patienten, die ausschließlich Insulin Glargin erhielten (ca. 6.000), Patienten mit Insulin Glargin plus andere Insuline (ca. 20.000) und insulinbehandelte Patienten ohne Insulin Glargin (ca. 89.000). Zwischen den größten Gruppen (kein Insulin Glargin, andere Insuline + Glargin) wurde kein Unterschied in der Krebsrate gefunden. Bei der Gruppe mit Insulin Glargin alleine war allerdings das Risiko für Brustkrebs um den Faktor 1,99 (1,31-3,03) erhöht, die anderen Krebsrisiken waren gleich. Mögliche Kritikpunkte: Auch dies ist eine retrospektive Beobachtungsstudie, die Insulin-Dosen fanden keine Berücksichtigung, die Gruppen hatten unter anderem unterschiedliche Altersverteilungen, und es ist schwierig zu verstehen, warum nur die ausschließlich mit Glargin behandelte Gruppe und nicht auch die Gruppe mit Glargin und einem anderen Insulin ein höheres Risiko hatte.

#### **Colhoun et al.:**

Bei dieser schottischen Studie wurden wie in der schwedischen Studie Patienten mit Insulin Glargin alleine (ca. 450), Insulin Glargin und andere Insuline (ca. 3500) und nur andere Insuline (ca. 32.000) analysiert. Auch hier wurde eine

Diabetesdatenbank mit einem Krebsregister abgeglichen, im Gegensatz zur schwedischen Studie war die Beobachtungsdauer mit 4 Jahren länger. Wesentliche Ergebnisse waren, dass die Patienten mit Insulin Glargin (unter Einbezug auch derer, die zusätzlich ein anderes Insulin erhielten) sogar ein niedrigeres Krebsrisiko hatten als die Humaninsulin-Gruppe, die kleine Gruppe mit Insulin Glargin alleine wies ein erhöhtes Krebsrisiko, insbesondere für Brustkrebs auf. Da die Patienten dieser Gruppe allerdings auch älter, übergewichtiger und hypertensiver waren und mehr orale Antidiabetika einnahmen als die Vergleichsgruppen, interpretieren die Autoren die Ergebnisse eher im Sinne eines Allokations-Bias als eines Insulin-Glargin-Effekts.

### **Currie et al.**

Diese retrospektive Kohorten-Analyse basiert auf Daten des in Großbritannien 2002 gegründeten THIN (The Health Information Network), welches Daten von ca. 300 Praxen gesammelt hat. Ein Teilaspekt dieser Studie war der Vergleich von Patienten mit Insulin Glargin (ca. 2300), langwirksamem Humaninsulin (ca. 1300), Mischinsulin (ca. 2000) und analogem Mischinsulin (ca. 2500). Wichtige Informationen (Rauchen, HBA1c, Körpergewicht, Blutdruck) lagen vor und die Ausgangsdaten zwischen den Gruppen scheinen vergleichbarer als in den anderen Studien. Eine dosisabhängige Auswertung wie in der Hemkens Studie war allerdings nicht möglich. Hinsichtlich der Insulin-Gruppen fanden sich keine Unterschiede bezüglich des Krebsrisikos.

Eine wichtige Beobachtung dieser Studie ist zudem der protektive Effekt des Metformins auf das Krebsrisiko, sowohl alleine als auch in Kombinationstherapie. Dies betraf v. a. Colon- und Pankreaskarzinome, jedoch nicht Brust- und Prostatakrebs.

### **Welche Schlußfolgerungen haben die Autoren getroffen?**

Die Patienten waren im Durchschnitt 65 bis 70 Jahre alt und hatten daher grundsätzlich ein gewisses Krebsrisiko. Aus den Daten der deutschen Studie kann errechnet werden, dass bei einer solchen Patientengruppe pro Jahr Glargintherapie mit 10 iE 2 Patienten von 1000 und bei 50iE 8 Patienten von 1000 zusätzlich an einem Krebs erkranken könnten. In der schwedischen Studie erkrankte eine Frau von 1000 zusätzlich an Brustkrebs verglichen mit den mit Humaninsulin behandelten Gruppen. Beide Autorengruppen betonen, dass aus ihren Studien keine Rückschlüsse auf einen kausalen Zusammenhang gezogen werden können, diese Daten aber zur individuellen Beratung von Patienten herangezogen werden sollten.

### **Gibt es auch prospektive Studien ?**

Wissenschaftlich aussagekräftiger als die retrospektiven Studien sind prospektive Untersuchungen. Bislang ist nur eine prospektive Untersuchung über 5 Jahre publiziert (Rosenstock et al. DOI 10.1007/s00125-009-1415-7). Bei dieser fünfjährigen randomisierten open label Studie wurde der Effekt einer NPH-Insulin Therapie mit dem einer Glargin Therapie auf die Retinopathie verglichen. Die Studie mit anfänglich je ca. 500 Probanden zeigte kein höheres Risiko für die Entwicklung oder die Progression einer diabetischen Retinopathie unter Glargin. Diese Studie war geplant für die Untersuchung der Retinopathie und auch nur diese Daten sind bisher veröffentlicht. Sanofi Aventis hat Daten zur Krebshäufigkeit mitgeteilt (EASD-Homepage). Diese unterscheiden sich in den beiden Behandlungsarmen (57 vs. 62 Patienten, RR für Glargin 0,90) nicht. Die geringe Zahl der Probanden beobachtet

über 5 Jahre bedeutet jedoch, dass nur Verdopplungen des relativen Risikos statistisch erkannt worden wären.

### **Gibt es noch andere Sicherheitsdaten?**

Nach Angaben der Herstellerfirma sanofi-aventis liegen Daten von über 70,000 Patienten vor und einer Post-Marketing Surveillance mit 24 Millionen Patientenjahren Erfahrung ohne Hinweise für ein erhöhtes Krebsrisiko. Von einer unabhängigen Analyse dieser Daten kann man sich weitere Erkenntnisse erhoffen.

### **Welches sind die Forderungen von diabetesDE und DDG?**

Aus diesen Studien wird nicht klar, ob die Behandlung mit Insulin Glargin mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergeht oder nicht. Weitere Daten und Analysen sind daher erforderlich. Allein der Hinweis aus den Studien auf die Möglichkeit, dass ein erhöhtes Risiko vorliegen könnte, und dass ein solches Risiko nicht ausgeschlossen werden kann, ist nach Ansicht mehrerer Fachgesellschaften kein ausreichender Grund, auf die Verabreichung von Insulin Glargin zu verzichten. Hier wird eine erneute Abwägung der individuellen Vorteile und Risiken mit dem Patienten nötig sein. Wir fordern zudem eine transparente Analyse aller Daten aus den bisherigen Zulassungs- und Überwachungsstudien. Es bleibt zu hoffen, dass die nun angefachte Diskussion um die Sicherheit von Insulin Glargin sachlich bleibt und weitere Analysen sowie Diskussionen und Bewertungen in Fachkreisen in den kommenden Wochen etwas mehr Klarheit bringen.

Diese Stellungnahme ist auf Grund der uns zurzeit vorliegenden Daten nach unserem besten Wissen zusammengestellt worden. Ebenso wie die übrige wissenschaftliche Öffentlichkeit erhielten wir erst am Abend des 26.6. Kenntnis von den Daten. Wir legen Wert auf die Feststellung, dass mehrere Berichte in der Presse auf vorab versandten, uns nicht zugänglich gemachten Pressemitteilungen und nicht auf den Originaldaten beruhten.

Diese Stellungnahme ersetzt nicht die individuelle Beratung durch einen Arzt und sollte nicht ohne ärztliche Rücksprache zu Konsequenzen für die Behandlung führen.

Für den Vorstand und den Pharmakotherapieausschuss der Deutschen Diabetes Gesellschaft und diabetesDE



Prof. Dr. med. Thomas Danne  
Präsident der DDG  
Vorstandsvorsitzender  
diabetesDE  
Kinderkrankenhaus auf der Bult  
Janusz-Korczak-Allee 12  
30173 Hannover  
Tel.: 0511 / 81 15 3330  
Fax: 0511 / 81 15 3334  
E-Mail: danne@hka.de



Univ.-Prof. Dr. Harald Klein  
Vorsitzender des  
Pharmakotherapieausschusses  
Univ.-Klinikum Bergmannsheil  
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1  
44789 Bochum  
Tel.: 02 34/302 - 64 00  
Fax: 02 34/302 - 64 03  
E-Mail:  
[harald.klein@ruhr-uni-bochum.de](mailto:harald.klein@ruhr-uni-bochum.de)



Prof. Dr. Michael Stumvoll  
Honorary Secretary EASD  
Universitätsklinikum Leipzig  
Medizinische Klinik  
Philipp-Rosenthal-Str. 20  
04103 Leipzig  
Tel.: 0341 / 97 13380  
Fax: 0341 / 97 13381  
E-Mail:  
[michael.stumvoll@medizin.uni-leipzig.de](mailto:michael.stumvoll@medizin.uni-leipzig.de)



Univ. Prof. Dr. H.-G. Joost  
Ressortleiter Wissenschaft  
diabetesDE  
Deutsches Institut für  
Ernährungsforschung  
Arthur-Scheunert-Allee 114-116  
14558 Nuthetal  
Tel.: 033200/88-0  
Fax 033200-88555  
Email joost@dife.de

**Diese Stellungnahme wird bei Bedarf aktualisiert, wenn neue Erkenntnisse/Daten, bzw offizielle Positionen großer Fachgesellschaften dies erforderlich machen.**

**Stand 29.6.2006 14:00 Uhr**