

Arzneimittelsicherheit: Warum wirft das langwirksame Insulinanalogon Glargin (Lantus) Sicherheitsfragen auf?



Das langwirksame Insulinanalogon Glargin ist seit dem Jahr 2000 eine weitere Option bei der Diabetes-Behandlung. Sicherheitsprüfungen lieferten jedoch widersprüchliche und lückenhafte Ergebnisse. In der bislang größten veröffentlichten Bevölkerungsstudie zu Glargin zeigte sich ein möglicherweise erhöhtes Krebsrisiko unter Glargin im Vergleich zu Humaninsulin. Um sicher zu klären, ob dieser Zusammenhang tatsächlich auf Glargin zurückzuführen ist, bedarf es weiterer Forschung.

Das langwirksame Insulinanalogon Glargin ist seit dem Jahr 2000 eine weitere Option bei der Diabetes-Behandlung. Sicherheitsprüfungen lieferten jedoch widersprüchliche und lückenhafte Ergebnisse. In der bislang größten veröffentlichten Bevölkerungsstudie zu Glargin zeigte sich ein möglicherweise erhöhtes Krebsrisiko unter Glargin im Vergleich zu Humaninsulin. Um sicher zu klären, ob dieser Zusammenhang tatsächlich auf Glargin zurückzuführen ist, bedarf es weiterer Forschung.

Alle Menschen mit Typ-1-Diabetes und manche mit Typ-2-Diabetes benötigen Insulin. Seit den 1980er Jahren wird zur Behandlung von Diabetes das bewährte Humaninsulin eingesetzt, das biotechnisch hergestellt wird und in seiner Grundstruktur mit menschlichem Insulin identisch ist. Humaninsulin gibt bei einer Insulintherapie den allgemein akzeptierten Sicherheitsstandard vor. Seit den 1990er Jahren sind auch künstlich veränderte Formen von Humaninsulin erhältlich, die man als Insulinanaloga bezeichnet.

Bei den einzelnen Insulinanaloga sind die Insulinmoleküle auf unterschiedliche Weise verändert worden. Was für ein Insulinanalogon gilt, trifft nicht unbedingt auch auf alle anderen Insulinanaloga zu, da die leichten Unterschiede der chemischen Struktur dazu führen, dass jedes auf geringfügig unterschiedliche Weise wirkt. Deshalb müssen Sicherheit und Wirksamkeit jedes einzelnen Analogons getrennt untersucht werden. Nicht jedes Analogon hat im Vergleich mit Humaninsulin unbedingt wichtige Vor- oder Nachteile für die Diabetesbehandlung. Näheres zu den wissenschaftlichen Belegen zum Einsatz von Insulinanaloga bei Diabetes können Sie hier (URL: [http://www.gesundheitsinformation.de/index.336.264.html?bab\[subpage_id\]=0-3-2](http://www.gesundheitsinformation.de/index.336.264.html?bab[subpage_id]=0-3-2)) nachlesen, und allgemeine Informationen sowie einen schnellen Überblick zu Insulin und Diabetes finden Sie hier (URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/insulin.336.56.html>)

Laborversuche zu Insulinanaloga und Krebs

Die Zulassung der Insulinanaloga wurde von den Behörden erstmals in den 1990er Jahren geprüft. Mehr darüber, wie die Zulassungsbehörden arbeiten, können Sie hier (URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/index.588.de.html>) nachlesen. Um festzustellen, ob diese neuartigen Medikamente beim Menschen einen Einfluss auf das Krebsrisiko haben, wurden im Wesentlichen zwei Arten von Laborversuchen gemacht.

Die erste Art von Laborversuchen untersuchte, ob sich das Krebsrisiko zum Beispiel bei Ratten und Mäusen erhöht, wenn sie Insulinanaloga erhalten. Diese Art von Laborversuch wird Karzinogenitätstest genannt. Bei einem Karzinogenitätstest werden üblicherweise über zwei Jahre sehr hohe Dosen eingesetzt.

Die zweite Art von Untersuchung prüfte, welche Wirkung Insulinanaloga auf menschliche Krebszellen haben (allerdings im Reagenzglas – nicht am Menschen). Einige dieser Labortests zeigten für Glargin im Vergleich zu Humaninsulin eine höhere Mitogenität. Mitogenität bedeutet, dass das Medikament das Wachstum von Krebszellen begünstigen könnte. Mehr über Zellen und darüber, wie Krebszellen wachsen, können Sie hier (URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/index.587.de.html>) nachlesen.

Solche Laborversuche, die man auch als „präklinische Untersuchungen“ bezeichnet, müssen durchgeführt werden, bevor Zulassungsbehörden wie die European Medicines Agency (EMA) und die Food and Drug Administration (FDA – die Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten) ein neues Medikament für die alltägliche Anwendung am Menschen zulassen. Es ist schwierig, die Bedeutung dieser Versuche für den späteren alltäglichen Einsatz des Medikaments zu beurteilen. Aus der Tatsache, dass ein Medikament in Laboruntersuchungen ein höheres mitogenes Potenzial gezeigt hat als Humaninsulin, folgt nicht automatisch, dass es das Wachstum von Krebszellen beim Menschen beschleunigt. Trotzdem stellt sich bei einem neuen Medikament in einem solchen Fall noch mehr die Frage, was in der langfristigen alltäglichen Anwendung passieren

Das erste Insulinanalogon, das den Namen „Insulin Asp(B10)“ trug, kam wegen Sicherheitsbedenken niemals auf den Markt. Der Hersteller hatte die Zulassung bei der europäischen Arzneimittelagentur EMA beantragt. Aber als danach zusätzliche Hochdosistests an Ratten durchgeführt wurden, bekamen viele weibliche Tiere Brustkrebs. Der Hersteller zog den Zulassungsantrag zurück. In der Diabetes-Behandlung wurde dieses Insulinanalogon niemals eingesetzt. Später zeigte sich in weiteren Laborversuchen, dass Asp(B10) auch eine mitogene Wirkung auf menschliche Brustkrebszellen hat. Die EMA schätzte dieses Ergebnis als so wichtig ein, dass sie empfahl, zukünftig in Betracht zu ziehen, jedes Insulinanalogon in Tests mit Humaninsulin und Asp(B10) zu vergleichen.

Laborstudien und Studien mit Menschen lassen Fragen zur langfristigen Sicherheit von Glargin offen

Das erste langwirksame Insulinanalogon, das in Europa für die Diabetesbehandlung zugelassen wurde, war Glargin (Handelsname Lantus). Glargin wurde an Mäusen und Ratten getestet, allerdings in viel geringeren Dosierungen als in den Tests, die mit Insulin Asp(B10) durchgeführt worden waren und die Brustkrebs verursacht hatten.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA kam zu dem Schluss, dass die Tierversuche mit Glargin zwar für die Zulassung ausreichen, aber dennoch einigen Raum für Zweifel ließen. Zwei Studien, die jeweils zwei Jahre liefen, wurden mit zwei gesunden Tierarten ohne Diabetes (Mäuse und Ratten) durchgeführt. In beiden Studien starben jedoch unerwartet viele Tiere in den Kontrollgruppen, die gar kein Insulin erhalten hatten. In einer Studie starben sogar die meisten weiblichen Mäuse in den Kontrollgruppen. Nach Ansicht der FDA können die Studien die Sicherheitsbedenken zwar etwas relativieren. Wegen der sehr hohen Sterblichkeit geht die amerikanische Zulassungsbehörde jedoch davon aus, dass keine zuverlässigen Rückschlüsse gezogen werden können, ob Glargin Krebs fördern kann. Wir konnten auch keine anderen Untersuchungen finden, die eine eindeutige Antwort auf die Frage geben, ob Glargin irgendeinen Einfluss auf die Entwicklung von Krebs bei Tieren hat.

Glargin wurde im Jahr 2000 zur alltäglichen Anwendung zugelassen. Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA verlangte vom Hersteller die Durchführung einer weiteren Studie an Menschen, die vor allem untersuchen sollte, ob Glargin das Risiko für Augenschäden erhöht. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Jahr 2009 veröffentlicht. An dieser Studie nahmen aufgrund der sehr spezifischen Fragestellung allerdings nur wenig mehr als 500 Probanden teil, die Glargin einsetzten. Sie konnte zwar etliche Fragen zu Augenschäden beantworten, die Teilnehmerzahl reichte aber nicht aus, um Antworten auf Sicherheitsfragen zu Krebs liefern zu können. Die Zahl der neuen Krebsdiagnosen war in dieser Studie ähnlich, unabhängig davon, ob die Teilnehmenden Glargin oder Humaninsulin anwendeten. Die FDA bewertet nun die Zahl der Krebsdiagnosen in allen randomisierten kontrollierten Studien.

In den Jahren nach der Zulassung von Glargin wurden verschiedene Studien zu Diabetes und Krebs durchgeführt. In einigen, aber nicht allen Labortests führte Glargin im Vergleich mit Humaninsulin zu einem verstärkten

Wachstum von Krebszellen. Zum Beispiel war in den vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) durchgeführten Versuchen die Mitogenität für Glargin bei den aus menschlichem Brustkrebsgewebe gewonnenen Krebszellen erhöht. Allerdings blieb die Frage weiterhin unbeantwortet, was passiert, wenn Menschen jahrelang Glargin verwenden.

Eine Studie mit deutschen Krankenversicherungsdaten: die bislang größte veröffentlichte Bevölkerungsstudie zu Glargin und Krebs

Wissenschaftler des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – dem Herausgeber dieser Website – sind der Frage nachgegangen, ob Personen, die verschiedene Insulinanaloga oder Humaninsulin anwenden, unterschiedlich häufig an Krebs erkranken. Die Wissenschaftler führten dazu aber kein wissenschaftliches Experiment durch. Vielmehr arbeiteten sie mit dem Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO), einer der größten deutschen gesetzlichen Krankenkassen, zusammen, um anonymisierte Abrechnungsdaten aus den Jahren 1998 bis 2005 auszuwerten. Aufgrund der Daten ist es unmöglich, einzelne Personen zu identifizieren. Ausgehend von einer Datenbasis von mehr als 320.000 Menschen, die Insulin verschrieben bekamen, suchten sie speziell nach Personen, die folgende drei Hauptkriterien erfüllten:

- Vor der regelmäßigen Insulinverordnung hatten sie mindestens ein Jahr lang kein Insulin auf Rezept erhalten,
- in den vorangegangenen drei Jahren war bei den Betroffenen kein Krebs festgestellt worden, und
- ihnen wurde nur eine Insulinart verschrieben (und nicht zum Beispiel gleichzeitig ein Insulinanalogon und Humaninsulin).

Auf diese Weise erhielten die Wissenschaftler Informationen von knapp über 127.000 Personen aus ganz Deutschland, von denen fast 24.000 nur Glargin auf Rezept erhielten. Damit ist die deutsche Studie die größte, die bislang zur Anwendung von Glargin allein veröffentlicht wurde. Folgende Insulinarten erhielten die 127.000 Menschen:

- Humaninsulin: knapp über 95.000 Personen
- Glargin (Handelsname "Lantus"): nahezu 24.000 Personen
- Aspart (Handelsname "NovoRapid"): mehr als 4000 Personen
- Lispro (Handelsnamen "Humalog" und "Liprolog"): mehr als 3000 Personen

Im Untersuchungszeitraum wurde bei insgesamt mehr als 5000 dieser Personen eine Krebserkrankung festgestellt.

Die Wissenschaftler haben berechnet, dass bei Personen, die nur Glargin verschrieben bekamen, im Studienzeitraum häufiger die Diagnose Krebs gestellt wurde als bei Personen, denen Humaninsulin in ähnlich hoher Dosierung verordnet wurde. Die Zunahme des Risikos war dabei stark dosisabhängig. Diese Risikozunahme war weder durch die bekannte Anwendung anderer Arzneimittel erklärbar noch durch andere Faktoren wie Alter und Geschlecht, welche die Wissenschaftler der Datenbank entnehmen konnten. Allerdings wurde Glargin meistens nur in relativ niedrigen Dosierungen verschrieben.

Krankenversicherungsdaten können zwar Fragen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufwerfen, diese aber in der Regel nicht hinreichend sicher beantworten. Wenn ein Medikament allerdings eine schädliche Wirkung zu haben scheint, die bei einer höheren Dosierung zunimmt, ist dies ein Zeichen dafür, dass das Problem tatsächlich von diesem Medikament verursacht worden sein könnte. Die Wissenschaftler kamen insgesamt zu dem Schluss, dass es dringend weiterer Forschung bedarf, um verlässliche Antworten auf die Fragen nach den langfristigen Auswirkungen sämtlicher Insulinanaloga auf das Krebsrisiko geben zu können. Mehr über unerwünschte Arzneimittelwirkungen und wie sie untersucht werden, finden Sie hier ([URL: http://www.gesundheitsinformation.de/index.588.de.html](http://www.gesundheitsinformation.de/index.588.de.html)).

Drei weitere Studien aus dem europäischen Raum

Die Herausgeberinnen und Herausgeber der Fachzeitschrift, in der diese Studie veröffentlicht wurde, baten auch Wissenschaftlergruppen aus drei weiteren Ländern, ihre Datenbanken auszuwerten, um festzustellen, ob man dort zu denselben Ergebnissen kommen würde. Dabei handelte es sich um:

- das nationale schwedische Patientenregister (mit

Angaben zu weniger als 6000 Personen, die nur Glargin verschrieben bekamen),

- eine hausärztliche Datenbank aus Großbritannien (mit Angaben zu knapp über 2000 Personen, die nur Glargin verschrieben bekamen),
- das nationale Diabetesregister in Schottland (mit Angaben zu weniger als 500 Personen, die nur Glargin verschrieben bekamen).

Diese Analysen können auch keine definitiven Antworten geben. Die schwedische Studie fand einen Anstieg an Brustkrebs-, nicht aber an anderen Krebserkrankungen bei Personen, die nur Glargin verschrieben bekamen. Die britische Studie fand keinen Zusammenhang zwischen irgendeinem Insulinanalogon und einem Anstieg von Krebsfällen. Und in der schottischen Studie stieg das Risiko für Brustkrebs- und andere Krebserkrankungen bei Personen an, die nur Glargin verschrieben bekamen. In dieser Studie zeigte sich bei Menschen, die zusammen mit Glargin gleichzeitig ein anderes Insulin anwendeten, kein erhöhtes Risiko.

Auch eine in der Zwischenzeit publizierte zusammenfassende Analyse von randomisierten kontrollierten Studien der Herstellerfirma widerspricht den Ergebnissen der deutschen, schwedischen und schottischen Auswertungen nicht. Diese Analyse zeigte zwar keinen schädlichen Effekt von Glargin, allerdings kann das Vorhandensein eines solchen Effekts auf Grund der zu kleinen Studiengröße nicht ausgeschlossen werden.

Damit bleibt der Zusammenhang zwischen Krebserkrankungen und Glargin weiterhin ungeklärt. Die deutschen Wissenschaftler fordern gemeinsam mit der Europäischen Gesellschaft für Diabetesforschung, dass verlässliche Studien durchgeführt werden, um die offenen Fragen zu beantworten.

Zwischenergebnisse: die Reaktion der Behörden

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfARM) hat im Juni 2009 eine Bewertung der Studienergebnisse veröffentlicht: Es misst ihnen große Bedeutung bei, auch vor dem Hintergrund der Labortest-Ergebnisse, die es zusammen mit dem DKFZ gefunden hat.

Im Juli 2009 hat die EMEA eine Pressemitteilung mit ihren Schlussfolgerungen veröffentlicht: Ihrer Auffassung nach können die neuen Studien die Möglichkeit weder bestätigen noch ausschließen, dass Glargin krebsfördernd

ist. Die EMA hat vorläufig keine weiteren Bedenken, was den Einsatz von Glargin angeht. Die FDA gab eine Meldung heraus, in der sie mitteilte, sie werde nun verschiedene Informationsquellen zur Sicherheit von Glargin auswerten und auch nach wichtigen Informationen in allen abgeschlossenen und laufenden Studien zu Lantus suchen. Die FDA wird mit dem Hersteller weiter diskutieren, ob zusätzliche Sicherheitstests erforderlich sind.

Konsequenzen für Menschen, die derzeit Glargin anwenden

Die IQWiG-Wissenschaftler empfehlen nicht, dass Menschen mit Diabetes ihr Insulin absetzen, nicht einmal für kurze Zeit. Für Menschen die wegen des Verdachts, der auf Glargin lastet, auf dieses Analogon verzichten wollen, stehen mehrere alternative Insuline zur Verfügung.

Für Menschen, die Diabetes und Krebs haben, ist es entscheidend, dass beide Erkrankungen bestmöglich behandelt werden. Der Diabetes kann weiterhin mit Insulin behandelt werden, ohne dass man Bedenken wegen der Krebserkrankung haben muss. Wenn Sie Krebs haben und Glargin verwenden, bedeutet das nicht unbedingt, dass Glargin zu Ihrer Erkrankung beigetragen hat. Meist sind mehrere Faktoren für eine Krebserkrankung verantwortlich. Selbst wenn Glargin krebsfördernd wäre: Manche Menschen sind empfänglicher gegenüber krebserregenden Substanzen als andere.

Die Wissenschaftler betonen, dass niemand aufhören sollte, ein Insulin zu nehmen, ohne vorher mit seiner Ärztin oder seinem Arzt gesprochen zu haben. Mehr zu den verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes können Sie hier (URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/diabetes-typ-2.518.56.html>) nachlesen. Und wenn Sie mehr über die Forschung zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen und über Sicherheitsprüfungen erfahren wollen, finden Sie entsprechende Informationen in unserem Artikel zu unerwünschten Wirkungen (URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/index.588.de.html>) . Dort können Sie auch mehr über das Abwägen potenzieller Vor- und Nachteile von Medikamenten und anderen Behandlungen lesen.

Autor: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Glossar

Humaninsulin

Humaninsulin ist Insulin, wie es von der menschlichen Bauchspeicheldrüse produziert wird. Humaninsulin kann auch auf zwei verschiedene Arten industriell hergestellt werden: entweder mithilfe von Bakterien bzw. Hefen in gentechnischen Verfahren oder durch chemische Veränderung von Insulin aus der Bauchspeicheldrüse vom Schwein.

Insulinanaloga

Ein Insulinanalogon ist ein gentechnisch hergestelltes Insulin mit einer veränderten chemischen Struktur. Hierbei werden bestimmte Aminosäuren ausgetauscht. Je nachdem, welche Aminosäuren verändert sind, wirken Insulinanaloga schneller und kürzer als Normalinsuline bzw. langsamer und länger als NPH-Verzögerungsinsuline.

Insulin

Das Hormon Insulin wird in bestimmten Zellen der Bauchspeicheldrüse, den so genannten Betazellen, gebildet. Die Bauchspeicheldrüse setzt mehr Insulin frei, wenn wir Kohlenhydrate mit der Nahrung aufnehmen. Insulin führt dazu, dass die Blutglukose (Blutzucker) von der Leber oder den Muskeln aufgenommen, verwertet oder gespeichert wird. Außerdem fördert Insulin die Produktion von Eiweiß, fördert das Wachstum und reguliert den Fettstoffwechsel.

Insulinanalogon

Ein Insulinanalogon ist ein gentechnisch hergestelltes Insulin mit einer veränderten chemischen Struktur. Hierbei werden bestimmte Aminosäuren ausgetauscht. Je nachdem, welche Aminosäuren verändert sind, wirken Insulinanaloga schneller und kürzer als Normalinsuline bzw. langsamer und länger als NPH-Verzögerungsinsuline.

Mitogenität

Dieser Begriff beschreibt, welchen Einfluss eine Substanz auf die Zellteilung hat. Ein Stoff hat eine hohe Mitogenität, wenn er die Zellteilung in einem Organismus beschleunigt. Die so angeregten Zellen wachsen dann schneller und breiten sich stärker aus.

Diagnose

Mit dem Begriff Diagnose (von „diagnosi“, griechisch: Erkenntnis, Urteil) ist das Feststellen und Benennen einer Erkrankung gemeint. Die Diagnose sollte unter anderem anhand der Vorgeschichte, der vorhandenen Beschwerden und der Untersuchungsergebnisse gestellt werden. Zu den Untersuchungen gehören sowohl eine eingehende körperliche Untersuchung als auch beispielsweise die Bestimmung von Blutwerten oder apparative Untersuchungen wie Ultraschall oder Röntgen.

Quellen

Die IQWiG-Gesundheitsinformationen stützen sich auf Forschungsergebnisse aus der internationalen Literatur. Wir identifizieren die zuverlässigsten aktuell verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse, insbesondere aus sogenannten „systematischen Reviews“. Darin werden wissenschaftliche Studien zum Nutzen und Schaden von Behandlungen und anderen Maßnahmen der Gesundheitsversorgung zusammenfassend analysiert, sodass Fachleute und Betroffene deren Vor- und Nachteile abwägen können. Mehr Informationen dazu, wie systematische Reviews aufgebaut sind und warum sie die zuverlässigsten Belege liefern, finden Sie hier (URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/gepruefte-medizin.61.html>) . Außerdem bitten wir stets die Autorinnen und Autoren der zentralen systematischen Reviews, auf denen unsere Informationen beruhen, um ihre Unterstützung, um die medizinische und wissenschaftliche Korrektheit unserer Produkte sicherzustellen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *Insulin und Insulinanaloga: BfArM und EU-Arzneimittelbehörden bewerten Studienergebnisse zum möglichen Tumorrisiko*. Bonn: BfArM, 29. Juni 2009. [Volltext (URL: http://www.bfarm.de/cIn_012/nn_424312/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/Insulin__Insulinanaloga.html__nnn=true)]
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; 52: 1755-1765. [Volltext (URL: <http://www.springerlink.com/content/e626664141812451/>)]

Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1766-1777. [PubMed-Zusammenfassung (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19572116?dopt=abstract>)]

EMA (European Medicines Agency), Committee for proprietary medicinal products (CPMP). *Points to consider document on the non-clinical assessment of the carcinogenic potential of insulin analogues*. London: EMA, 15 November 2001. [Volltext (URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/037201en.html>)]

EMA (European Medicines Agency). *Press release: European Medicines Agency update on safety of insulin glargine*. London: EMA, 23 July 2009. [Volltext (URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/47063209en.html>)]

EMA (European Medicines Agency). *Scientific discussion: Lantus*. London: EMA. 2000 – aktualisiert 2003. [Volltext (URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/061500en6.html>)]

FDA (Food and Drug Administration). *Drug approval package – Pharmacology Review Part 1, Pharmacology Review Part 2: Lantus*. Rockville: FDA. April 2000. [Volltext (URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21081_Lantus.cfm)]

FDA (Food and Drug Administration). *Early communication about safety of Lantus (insulin glargine)*. Rockville: FDA, 1 July 2009. [Volltext (URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareP>)]

Heidel SM, Page TJ. Current practices in the preclinical safety assessment of peptides. In: Cavagnaro JA (Red.). *Preclinical safety evaluation of biopharmaceuticals*. Winchester: John Wiley & Sons. 2008.

Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 1732-1744. [Volltext (URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=19565214>)]

Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using glargine. *Diabetologia* 2009; Sept 15. [PubMed-Zusammenfassung (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19756478?>)]

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-03. Version 1.1.* Köln: IQWiG. Februar 2009. [Volltext (URL: http://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.html)] [Gesundheitsinformation.de-Zusammenfassung (URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/typ-2-diabetes-sind-langwirksame-insulinanaloga-besser-als.336.525.de.html>)]

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; 52: 1745-1754. [PubMed-Zusammenfassung (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588120?dopt=abstract>)]

Jorgensen L, Dideriksen L, Drejer K. Carcinogenic effect of the human insulin analogue B10Asp in female rats. *Diabetologia* 1992; 35 (Suppl 1): A3 (Abstract)

Kohn WD, Micanovic R, Myers SL, Vick AM, Kahl SD et al. pl-shifted insulin analogs with extended in vivo time action and favorable receptor selectivity. *Peptides* 2007; 28: 935-948. [PubMed-Zusammenfassung (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17328992?dopt=Abstract>)]

Kurtzhals P, Schäffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 99-1005, 2000. [Volltext (URL: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/49/6/999.long>)]

Milazzo G, Sciacca L, Papa V, Goldfine ID, Vigneri Riccardo. ASPB10 insulin induction of increased mitogenic responses and phenotypic changes in human breast epithelial cells: evidence for enhanced interactions with the insulin-like growth factor-1 receptor. *Molecular Carcinogenesis* 1997; 18: 19-25. [PubMed-Zusammenfassung (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9022809?dopt=Abstract>)]

Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé J-P et al. 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. [Volltext (URL: <http://webcast.easd.org/press/glargine/download/081539Rosenstock.html>)]

Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé J-P et al. 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. (Letter) *Diabetologia* 2009. [Volltext (URL: <http://webcast.easd.org/press/glargine/download/090940Rosenstockfinalproofs.html>)]

Shukla A, Grisouard J, Ehemann V, Hermani A, Enzmann H, Mayer D. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocrine-Related Cancer* 2009; 16: 429-441. [PubMed-Zusammenfassung (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153208?dopt=Abstract>)]

Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? (Editorial) *Diabetologia* 2009. [Volltext (URL: <http://www.springerlink.com/content/016111561g837567/fulltext.html>)]

Stammberger I, Bube A, Durchfeld-Meyer B, Donaubaue H, Troschau G. Evaluation of the carcinogenic potential of insulin glargine (LANTUS) in rats and mice. *International Journal of Toxicology* 2002; 21: 171-179. [PubMed-Zusammenfassung (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12055018?dopt=Abstract>)]

Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Laron Z, Werner H. Insulin analogues display IGF-1-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 41-49. [PubMed-Zusammenfassung (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145584?dopt=Abstract>)]

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) obliegt von Gesetzes wegen die wissenschaftliche Bewertung des Nutzens, der Qualität und der Wirtschaftlichkeit von medizinischen Leistungen. Dazu gehören auch die Nutzenbewertung von Arzneimitteln sowie die Herausgabe von Gesundheitsinformationen für Bürger und Patienten.

Wissenschaftliche Basis dieser Gesundheitsinformation

Unsere Informationen basieren primär auf so genannten systematischen Übersichten. Um ein objektives Bild über eine medizinische Maßnahme zu erhalten, ist eine systematische Übersicht notwendig. Hierzu werden zunächst die relevanten Fragestellungen formuliert. Zu diesen Fragen werden Forscher dann alle Studien zu diesem Thema suchen und auswerten.

Eine Liste der berücksichtigten wissenschaftlichen Literatur dieser Gesundheitsinformation finden Sie unter www.gesundheitsinformation.de.

Hinweis für die Nutzer:

Diese Gesundheitsinformationen wurden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt und veröffentlicht. Sie basieren auf der Bewertung der zum Zeitpunkt der Erstellung verfügbaren wissenschaftlichen Literatur und anderer Informationsquellen.

Gesundheitsinformationen des IQWiG werden ausschließlich für Patienten in Deutschland zur Verfügung gestellt. Die Informationen sollten nicht für die Erstellung eigenständiger Diagnosen verwendet werden, da sie eine Beratung zwischen Ärztin/Arzt und Patientin/Patient nicht ersetzen können und nicht ersetzen sollen.