

Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit Insulin glargin (Lantus®) (UAW-News - International)

Englische Autoren berichten über eine 34-jährige Patientin mit einem Typ-1-Diabetes, die wegen einer zuvor schlechten Blutzucker-Einstellung auf Insulin glargin und Insulin human (Actrapid®) umgestellt wurde. Bereits 24 Stunden nach der ersten Injektion klagte die Patientin über Übelkeit. Diese Symptomatik hielt während eines Behandlungszeitraums von sechs Wochen an und steigerte sich noch durch häufiges Erbrechen, das auch durch die Gabe von Antiemetika nicht zu beeinflussen war.

Deutsches Ärzteblatt, Jg. 102, Heft 36, 09.09.2005

Die AkdÄ möchte Sie im Folgenden über Publikationen und Meldungen aus dem internationalen Raum informieren und hofft, Ihnen damit nützliche Hinweise auch für den Praxisalltag geben zu können.

Insulin glargin (Lantus®), ein Insulin-Analogon mit verzögerter Resorption und verlängerter Wirkdauer, wurde im Jahr 2000 in Deutschland zugelassen. Mit einer Steigerung um mehr als 30 Prozent gegenüber dem Vorjahr lagen 2003 die Verordnungen bei 53,4 Mio. DDD.

Englische Autoren (2) berichten jetzt über eine 34-jährige Patientin mit einem Typ-1-Diabetes, die wegen einer zuvor schlechten Blutzucker-Einstellung auf Insulin glargin und Insulin human (Actrapid®) umgestellt wurde. Bereits 24 Stunden nach der ersten Injektion klagte die Patientin über Übelkeit. Diese Symptomatik hielt während eines Behandlungszeitraums von sechs Wochen an und steigerte sich noch durch häufiges Erbrechen, das auch durch die Gabe von Antiemetika nicht zu beeinflussen war. Obwohl die Blutzuckereinstellung recht gut gelang, musste schließlich Insulin glargin abgesetzt und durch ein anderes Präparat ersetzt werden. Die Beschwerden klangen innerhalb von zwei Tagen vollständig ab. Da sich jedoch wiederum Probleme bei der Einstellung des Blutzuckerspiegels ergaben, wurde ein erneuter Therapieversuch mit Insulin glargin unternommen. Wenige Stunden nach der Injektion kam es auch diesmal zu Übelkeit, die einige Tage anhielt, bis die Anwendung wieder beendet wurde.

Im deutschen Spontanmeldesystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ, Stand: 14.03.2005) sind 190 Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Gabe von Insulin glargin erfasst. Davon betrafen 8,9 Prozent gastrointestinale Störungen. In nur drei Fällen wird "Übelkeit" und in zwei Fällen "Erbrechen" genannt. Die Fachinformation führt Nausea, Übelkeit oder Erbrechen nicht als UAW auf.

Die Autoren weisen darauf hin, dass das Erbrechen zu einer bedrohlichen Ketoazidose führen könnte. Außerdem könnte diese Nebenwirkung fälschlich als Ausdruck einer diabetischen Gastropathie gedeutet werden.

Die AkdÄ ist außerordentlich daran interessiert, ob in Deutschland derartige Fälle doch häufiger beobachtet werden.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen aus der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

Literatur

1. Schwabe U, Paffrath P (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2004. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2004.
2. Dixon AN, Bain AC: Nausea and vomiting due to insulin glargine in patient with type 1 diabetes mellitus. Br Med J 2005; 330: 455.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Geschäftsführer Prof. Dr. med. H. Berthold
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Tel.: +49 30 400456-500
Fax: +49 30 400456-555

E-Mail: info@akdae.de



Aktuelles zum therapeutischen und krebsfördernden Potenzial von Insulinanaloga, Stand 17.9.2005

Prof. Dr.med. Ernst Chantelau, Düsseldorf

Einleitung

Bereits Anfang 2004 wurden große Teile des nachstehenden Beitrags verfasst und verschiedenen Fachzeitschriften (u.a. Deutsches Ärzteblatt) zur Veröffentlichung angeboten, die alle ablehnten. Lediglich der Marseille-Verlag sagte die Veröffentlichung zu, die dann leider erst im August 2005 erfolgte (1). Dadurch hat die Aktualität des Beitrags etwas gelitten, weshalb im folgenden eine aktualisierte Version vorgelegt wird.

Hintergrund

Seit den 1970er Jahren ist die Insulin-Industrie an der Herstellung und Patentierung künstlicher Insulin-Derivate (oder Insulinanaloga, wie sie heute genannt werden) interessiert. Die Gentechnik macht solche Produkte äußerst profitabel, wenn sie denn in den Markt gedrückt werden können, man kennt das vom Gen-Mais und Konzernen wie MONSANTO.....

Das therapeutische Potenzial

NovoNordisk (Dänemark) entwickelte ein Insulin-Derivat mit dem Firmenkürzel B10 Asp, das in der Glasampulle weniger Molekül-Hexamere bildet als Humaninsulin. Dadurch beginnt die Absorption von B10Asp aus dem Subkutangewebe ca. 15 Minuten eher als die Absorption von Human-Normalinsulin. Die erste randomisierte kontrollierte Studie (1995 veröffentlicht) konnte jedoch keinen klinischen Vorteil dieser Beschleunigung nachweisen: HbA1c-Wert und Hypoglykämierate blieben unverändert (2). Alle Patienten-Studien mit B10 Asp wurde abgebrochen, als sich 1992 herausstellte, dass dieses Insulinanalog dosisabhängig bei Ratten Brustkrebs fördert (3). Trotz dieses Rückschlags wurden weitere „schnell resorbierte, monomere“ Insulinderivate (Lispro:Humalog®, Eli Lilly/USA; Aspart: NovoRapid®, NovoNordisk; Glusilin:Apidra®, Sanofi-Aventis) auf den Markt gebracht. Im Jahre 2000 kam das erste „langsam resorbierte“ Insulinanalog Glargin auf den Markt (Lantus®; Sanofi-Aventis), gefolgt von Detemir (Levemir®, NovoNordisk). Eine klinische Überlegenheit der Insulinanaloga, der schnell wie der langsam resorbierten, über Human-Normalinsulin war kaum feststellbar. Ein Unterschied im HbA1c von <0.12% wurde zugunsten der Insulinanaloga beobachtet, das entspricht Unterschieden im Durchschnittsblutzucker von weniger als 5 mg/dl (4-6), siehe auch Tabelle 1,2).

Tabelle 1: Wirkung von Insulinanaloga auf die Kontrolle der Hyperglykämie

Aspart(NovoRapid® NovoNordisk)+NPH Humaninsulin versus Human Normalinsulin + NPH Humaninsulin

1070 Type-1 Diabetiker in Europa: HbA1c - 0.12% innerhalb von 6 Monaten,

884 Type-1 Diabetiker in USA: HbA1c -0.15% innerhalb von 6,

-0.14% innerhalb von 12 Monaten

(NovoNordisk, Fachinformation NovoRapid® 1999, 2000, nach (7))

Glargin(Lantus®,Aventis) + Human-Normal insulin versus NPH Humaninsulin+Human-Normalinsulin

HbA1c -0.14% versus NPH Humaninsulin (7,8))

Tabelle 2: Wirkung von Insulinanaloga auf die Kontrolle der Hypoglykämie

Humalog® oder Novolog®/NovoRapid®, versus Human-Normalinsulin(9)

Frequenz milder Hypoglykämien (22 Studien): Verringerung in 5 Studien

Frequenz schwerer Hypoglykämien (12 Studien):unverändert in 10 Studien

Frequenz nächtlicher Hypoglykämien(24 Studien):Verringerung in 6 Studien

Lantus® einmal täglich versus NPH Humaninsulin zweimal täglich(8)

Kein Unterschied bezüglich Hypoglykämien

Ein früherer Übersichtsartikel (10), zwei aktuelle Cochrane Reviews (5,6) , sowie die derzeit laufende Bewertung des IQWiG von „schnell resorbierbaren“ Insulinanaloga in der Anwendung bei Typ-2 Diabetes erbrachten dieselbe Einschätzung (11). Eine IQWiG-Bewertung der Anwendung „langsam resorbierter“ Insulinanaloga bei Typ-2 Diabetes steht aus.

Da alle klinischen Studien mit Insulinanaloga bei ausgewählten Patienten durchgeführt wurden, Patienten mit diabetischen Folgeschäden und anderen Begleitkrankheiten ausgeschlossen waren, sind Wirkungen von Insulinanaloga auf Begleit-Erkrankungen unbekannt, ebenso Wirkungen auf die Sterblichkeit, Erblindung, Amputation und Nierenversagen bei Diabetikern.

Fördern Insulinanaloga Krebs ? „We don't know.“(P.Kurtzhals/NovoNordisk, Diabetes Journal August 2004)

Wir wissen auch heute nicht, ob die zugelassenen Insulinanaloga Krebs fördern. Das Insulinanalogon B10Asp, das bei Sprague-Dawley-Ratten (die oft spontan Brustkrebs entwickeln) Brustkrebs fördert, wurde von den Forschern bald als „super-mitogen“ (12) bezeichnet, das bedeutet, dass seine Wachstumsfördernden Wirkungen „super“ sind ! Man wusste schon immer, dass eine Veränderungen der physiko-chemischen Eigenschaften des Insulinmoleküls (die die Absorption aus dem Unterhautfettgewebe beschleunigt oder verlangsamt) unvermeidbar Änderungen seiner biologischen Wirkungen an den Gewebe-Zellen mit sich bringen muss, an denen Insulin wirken soll und muss. Naturgemäß fördert Insulin das Zellwachstum- es ist ein aufbauendes Hormon, wie wir wissen, und diese Eigenschaft ist im Körper unverzichtbar. Es fördert auch das Krebswachstum (13).

Aber tun das die Insulinanaloga in gleichem Maße ? Oder nicht doch etwas mehr ? Oder etwas weniger, was in manchen Geweben (man denke an die Wundheilung) wohl auch nicht gut wäre ? Insulinanaloga wirken teilweise wie IGF-1 (insulinähnlicher Wachstumsfaktor), und IGF-1 ist nachweislich an der Förderung von bestimmten Krebsarten beteiligt.

Die Insulinanaloga-Hersteller versuchten, potenzielle Krebs-Risiken herunterzuspielen und behaupteten, die biologischen Unterschiede von Insulinanaloga zu Humaninsulin seien harmlos.

Bei der Zulassung von Lantus® durch die amerikanische FDA und die europäische EMEA musste die Firma Aventis in einer mündlichen Erklärung einräumen, dass Lantus® das Zellwachstum eines Knochentumors(Osteosarkom) stärker fördert als Humaninsulin. Die EMEA akzeptierte die Behauptung von Aventis, dass dieser Befund klinisch irrelevant sei und ließ Lantus® im Jahre 2000 zu. Im Juni 2001 trat Aventis auf der Tagung der Amerikanischen Diabetesgesellschaft mit diesen Daten an die wissenschaftliche Öffentlichkeit :

...verglichen mit Humaninsulin bindet Lantus® aktiver an IGF-1 Rezeptoren: bei menschlichen Hepatomzellen (Hep G2) ist die Affinität von Lantus® zum IGF-1 Rezeptor 5-7 mal höher...bei menschlichen Osteosarcomzellen ist die Affinität von Lantus® zum IGF-1 Rezeptor 3.5-7.6 mal höher....in einer weiteren Studie mit Osteosarcomzellen war die Affinität von Lantus® zum IGF-1 Rezeptor 14 mal höher....and die Stimulation der Thymidin Inkorporation in DNS durch Lantus® 6.1 mal stärker.. (14).

Ähnliche Befunde waren zuvor von NovoNordisk veröffentlicht worden (15).Im November 2001 legte die EMEA klare Empfehlungen zur verbesserten präklinischen Prüfung von Insulinanaloga vor, die auch und gerade die Untersuchung an Tumorgeweben(z.B. Dickdarmkrebs,Lungenkrebs,Brustkrebs) einschließen sollten. Diese Untersuchungen wurden bisher nicht durchgeführt bzw. veröffentlicht, wohl aber andere an Zellsystemen, die für die Frage: Fördern Insulinanaloga Krebs ? nicht unmittelbar relevant sind:

Humalog® and NovoRapid/NovoLog® hemmen die Thrombozytenfunktion (16,17); Humalog® hemmt die Apoptose von Tumor (Insulinom-) zellen (18), und den Proteinabbau(19). Lantus® steigert den Serumspiegel von IGF-1 bei Diabetikern(20,21), was besonders für Menschen mit einer familiären Neigung zur Bildung von Krebs (22) bedenklich erscheint.

Apidra® hemmt die Apoptose (d.h. verlängert die Lebensdauer) von Tumor (Insulinom-) zellen (18). Untersuchungen von Apidra® an Insulinrezeptoren von Ratten-Bindegewebszellen und anderen nicht-Krebs-Zellen ergaben keine relevanten Befunde(23).

Auf der Rezeptorebene, z.B. von Osteosarcomzellen, Ratten-Herzmuskelzellen, menschlichen Skelettmuskelzellen etc. bindet Lantus® weniger an Insulinrezeptoren und mehr an IGF-1 Rezeptoren als Humaninsulin, und verursacht abnormale postrezeptor-Signale verglichen mit Humaninsulin (24). Untersuchungen an Endothelzellen und glatten Muskelzellen aus menschlichen Koronararterien ergaben keine relevanten Befunde bezüglich des Krebs-Risikos durch Lantus® (25). Entsprechende Daten über NovoRapid® sind kaum erhältlich (1).

Die Tierversuche, die zur Zulassung der Insulinanaloga vorgelegt worden waren, waren nach Meinung von Onkologen (persönl. Mitteilung) fehlerhaft und ungeeignet, ein relevantes Krebsrisiko auszuschließen. Humalog® war an Ratten untersucht worden, die kaum Brustkrebs entwickeln, während Lantus® in viel geringeren Dosierungen angewendet worden war als B10 Asp (1), das bekanntlich bei zu Brustkrebs neigenden Ratten Brustkrebs induziert hatte. Die Untersuchungsdauer von Lantus® war bei vielen Ratten zu kurz (weniger als 24 Monate), denn sie starben vorzeitig an Unterzuckerungen , wohl aufgrund mangelnder Kohlenhydratzufuhr.

Tabelle 3 Toxikologische Untersuchungen

Insulinanalog	Studien- Design	Dosierung	Dauer	Ergebnis
B10 Asp(3) dosisabhängig	Sprague-Dawley Ratten	20-200 U/kg	12 Monate	Brustkrebs+++,
Humalog®(26)	Fischer 344 Ratten	20-200 U/kg	12 Monate	kein Brustkrebs
Lantus®(27)	Sprague-Dawley Ratten	5-12.5U/kg	<24 Monate	maligne Fibrohistizytome++ maligne Lymphome(+)
NovoRapid®(28)	Sprague-Dawley Ratten	10-200 U/kg	12 Monate	Brustkrebs bei 200 U/kg, signifikant mehr als unbehandelte Kontrolltiere, nicht-signifikant mehr als mit Humaninsulin

Die Standard-Dauer für Karzinogenitätsstudien beträgt 2 Jahre, solche Studien liegen nicht vor oder wurden nicht publiziert für Humalog® und NovoRapid®(1).

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Insulinanaloga sind neue biotechnologische Pharmaka mit unbekanntem biologischen Wirkungen. Natürliches Insulin, vom menschlichen wie tierischen Organismus gebildet, entwickelte sich über Millionen von Jahren im Rahmen der Evolution. Die empfindliche Balance zwischen metabolischen und wachstumsfördernden (d.h. mitogenen) Wirkungen funktioniert sehr gut zum Überleben der jeweiligen Spezies. Von Insulinanaloga kann man dies nicht mit Sicherheit sagen; sie greifen in diese Balance in einer unvorhersehbaren Weise ein. Dieses Unkenntnis veranlasste die EMEA im November 2001, bessere präklinische Untersuchungen von Insulinanaloga zu fordern um ein karzinogenes Potenzial mit ausreichender Sicherheit auszuschließen(29):

„Ursprüngliches menschliches Insulin hat, neben seiner Stoffwechselwirkung, eine schwache mitogene Wirkung. Diese Wirkung ist relevant für die Sicherheit von Insulinanaloga, d.h. Verbindungen bzw. Insulin-Abkömmlinge, deren molekulare Zusammensetzung und/oder Struktur im Vergleich zum ursprünglichen menschlichen Insulin verändert worden ist. Veränderungen der Molekül-Struktur des Insulins könnten die mitogene Wirkung steigern, und das Wachstum von präexistenten Neoplasien fördern...

Zwar sind eine gesteigerte Aktivierung des Insulin-like growth factor 1(IGF-1) Rezeptors und/oder abnormale Signalgebung bei Aktivierung des Insulin- Rezeptors mitverantwortlich für die gesteigerte Mitogenität von Insulinanaloga; die genauen Pathomechanismen müssen jedoch noch erforscht werden.“(29)

Gemäß dem EMEA „Points-to-consider-document“ (29), sollten Insulinanaloga eher an neoplastischen als an nicht-neoplastischen Geweben untersucht werden, und auch mittels in-vivo Studien an tumortragenden immundefizienten Tieren.

„Da bekanntlich Rezeptoren in neoplastischen Geweben anders reagieren als Rezeptoren in nicht-neoplastischen Geweben, ist es wünschenswert dass die Systeme zur Prüfung der Mitogenität von Insulinanaloga sowohl nicht-neoplastische als auch neoplastische Gewebe einschließen....die Prüfung an etablierten menschlichen Tumorzelllinien auf immungeschwächte Versuchstiere sollte in Betracht gezogen werden.“

Es ist unbestritten, dass IGF-1 das Wachstum von u.a. Kolon-, Brust-, Prostata-, und Lungenkrebs fördert. Insulinanaloga müssen daher bevorzugt an diesen Neoplasien geprüft werden, bevor sie zur Diabetes-Behandlung verwendet werden dürfen. Immer mehr Wissenschaftler schließen sich daher der Forderung nach Untersuchung der Insulinanaloga an Krebsgeweben an, z.B. Prof. Dr.Müller-Oerlinghausen, Direktor der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, und Prof. Dr.J.Eckel, Grundlagenforscher am Deutschen Diabetes-Forschungs-Institut (persönliche Mitteilung), Prof. Dr.J.Beyer (ehemals Präsident der Deutschen Diabetesgesellschaft (30)). Obwohl z.B. Sanofi-Aventis seither mehrere Studien zur biologischen Wirkung von Lantus® und Apidra® hat veröffentlichen lassen (23,25,31), teilweise ohne Zahlenangaben im Ergebnisteil (31), sind doch zwischenzeitlich keine Untersuchungen an Krebsgeweben durchgeführt oder publiziert worden, wie sie von der EMEA vorgeschlagen wurden. Bis durch solche Untersuchungen eine eventuelle Förderung von Tumorwachstum durch Insulinanaloga ausgeschlossen worden ist, können sie nicht als krebsicher gelten. Und das sollten die Hersteller auf den Beipackzetteln angeben müssen.

Literatur

- 1) Chantelau E. Über das therapeutische und karzinogene Potenzial von Insulinanaloga. internistische praxis 2005;45:635-641
- 2)Nielsen FS, Jorgensen LN, Ipsen M, Voldsgard AI, Parving HH. 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
- 3)Jorgensen LN, Dideriksen LH, Drejer K. Carcinogenic effect of the human insulin analogue B10Asp in female rats. Abstract. Diabetologia 1992;35/Suppl.1: A3
- 4)Gale FAM for the UK Trial Group. A randomized controlled trial comparing insulin lispro with human soluble

- insulin in patients with Type-1 diabetes on intensified insulin therapy. *Diabetic Med* 2000;17:209-214
- 5) Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type-1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia* 2004;47:1895-1905
- 6) Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:1337-1344
- 7) Fuchs B, Morck M, Schulz M, Thesen R. Die Insulinanaloga Insulin Aspart und Insulin Glargin. *Pharmazeutische Zeitung* 2002. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2002-10/pharm3.htm>, aufgerufen 24.1.2004
- 8) Pieber TR et al. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type-1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:157-162
- 9) Heinemann L. Hypoglycemia and insulin analogues: is there a reduction in the incidence? *J Diabetes Complications* 1999;13:105-114
- 10) Berger M, Heinemann L. Are presently available insulin analogues clinically beneficial? *Diabetologia* 1997;40:S91-S96
- 11) IQWiG 2005. Nutzenbewertung kurz wirksamer Insulinanaloga bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus. Auftrag A05-04, Vorbericht. http://www.iqwig.de/de/auftraege/arzneimittel/_a05-04/a05-04.html
- 12) Rakatzi I, Ramrath S, Ledwig D, Dransfeld O, Bartels T, Seipke G, Eckel J. A novel insulin analog with unique properties. *Diabetes* 2003;52:2227-2238
- 13) Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004;127:1044-1050
- 14) Sandow J, Seipke G. In Vitro Pharmacology Studies with Insulin Glargine and Human Insulin: IGF-1 Receptor Binding and Thymidine Incorporation. Abstract. *Diabetes* 2001;50/Suppl.1: A 429
- 15) Kurtzhals P, Schäffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trüb T. Correlations of Receptor Binding and Metabolic and Mitogenic Potencies of Insulin Analogs Designed for Clinical Use. *Diabetes* 2000;49:999-1005
- 16) Russo I, Massucco P, Mattiello L, Cavalot F, Anfossi G, Trovati M. Comparison between the effects of the rapid recombinant insulin analog aspart and those of human regular insulin on platelet cyclic nucleotides and aggregation. *Thrombosis Research* 2002;107:31-37
- 17) Russo I, Massucco P, Mattiello L, Anfossi G, Trovati M. Comparison between the effects of the rapid recombinant insulin analog Lispro (Lys B28, Pro B29) and those of human regular insulin on platelet cyclic nucleotides and aggregation. *Thrombosis Research* 2003;109:323-327
- 18) Rakatzi I, Seipke G, Eckel J. [LysB3, GluB29]insulin: a novel insulin analog with enhanced β -cell protective action. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003;310:852-859
- 19) Fawcett J, Hamel FG, Bennet RG, Vajo Z, Duckworth WC. Insulin and analogue effects on protein degradation in different cell types-Dissociation between binding and activity. *Journal of Biological Chemistry* 2001;276:11552-11558
- 20) Slawik M, Petersen KG. Effects of Basal Insulin Treatment on IGF-1: Glargine – vs. NPH-Insulin. Abstract. *Diabetes* 2002;51/Suppl.2: A297
- 21) Ekström K, Carlsson-Skwirut C, Salemyr J, Örtqvist E, Zachrisson I, Bang P. Evidence for interaction of insulin glargine with the type-1 IGF-1 receptor in vitro but not in vivo. Abstract. *Diabetes* 2004;53/Suppl.2:124 A
- 22) Meyer P, Böttgre MB, Günther B, Häußinger K. Effiziente Erfassung von Patienten mit erblichen Tumorsyndromen. *Der Bay.Int.* 2005;25(Nr 3):142-146
- 23) Hennige AM, Strack V, Metzinger E, Seipke G, Häring HU, Kellerer M. Effects of new insulin analogues HMR1964 (insulin glulisine) and MHR1423 on insulin receptors. *Diabetologia* 2005;48:1891-1897
- 24) Ciaraldi TP, Carter L, Seipke G, Mudaliar S, Henry RR. Effects of the long-acting insulin analog insulin glargine on cultured human skeletal muscle cells: Comparisons to insulin and IGF-1. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86:5838-5847
- 25) Steiger K, Staiger H, Schweitzer MA, et al. Insulin and its analogue glargine do not affect viability and proliferation of human coronary artery endothelial and smooth muscle cells. *Diabetologia* 2005;48:1898-1905
- 26) Zimmermann JL, Truex LL. 12-month chronic toxicity study of LY275585 (human insulin analog) administered subcutaneously to Fischer 344 rats. *Int J Toxicol* 1997;16:639-657
- 27) Stammberger I, Bube A, Durchfeld-Meyer B, Donaubaue H, Troschau G. Evaluation of the carcinogenic potential of insulin glargine (LANTUS) in rats and mice. *Int J Toxicol* 2002;21:171-179
- 28) FDA Package insert for NovoLog® (Insulin Aspart, NovoNordisk) 2000 (<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2000/20986lbl.pdf>)
- 29) European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for proprietary medicinal products (CPMP): Points to consider document on the non-clinical assessment of the carcinogenic potential of insulin analogues. Issued in London 15 November 2001. Internet: CPMP/SWP/372/01
- 30) Beyer J. Kommentar zu Chantelau E. Über das therapeutische und karzinogene Potenzial von Insulinanaloga. *internistische praxis* 2005;45: 641-645
- 31) Staiger K, Hennige AM, Schweitzer MA, Staiger H, Häring HU, Kellerer M. Vergleich der Mitogenität von Insulin Glargin und Humaninsulin in menschlichen Brustepithelzellen. Abstrakt. *Diabetes & Stoffwechsel* 2005;14:Suppl.1:8

Nutzen-Risikobewertung von Insulinanaloga

(16.02.2004, Köln/Berlin): Die Arzneimittelkommission kritisiert die Tatsache, dass Insulinanaloga zunehmend an vielen Kliniken als Medikamente der ersten Wahl zum Einsatz kommen. Sie sind in den Augen der Kommission nicht erste Wahl, da eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Humaninsulin nicht belegt ist. Zudem ist die Sicherheit der Langzeitanwendung unzureichend geklärt. Es gibt experimentelle Befunde, die ein Risikopotential zeigen hinsichtlich potentiell kanzerogener Wirkung bzw. der Förderung von Retinopathien. Wie sich das Risikopotential aus diesen experimentellen Befunden in der Praxis auswirkt, ist nicht bekannt. Daher sind schon wegen der Therapiekosten die herkömmlichen Insuline vorzuziehen. Die AkdÄ sieht die derzeitige Praxis der Datengewinnung in der Phase nach der Zulassung von Arzneimitteln als unzureichend an. Es sind Studien zu fordern, die über die Wirkungen bei Langzeitanwendung Aufschluss geben. Diese könnten aus einem Fond finanziert werden, in den die Hersteller einzahlen.