

Insulin Glargin bei Typ-2-Diabetes

# Sicherheit und frühzeitige Insulintherapie

Die langfristige Sicherheit des Insulinanalogons Glargin und der Nutzen eines frühzeitigen Beginns der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern standen im Mittelpunkt eines Satellitensymposiums der Firma sanofi-aventis.

Erheblichen Wirbel löste eine im Frühjahr publizierte epidemiologische Studie aus, die ein im Vergleich mit Humaninsulin erhöhtes Krebsrisiko für das Insulinanalogon Glargin (Lantus®) postulierte (1). Professor Hans Häring, Universität Tübingen, hielt dies jedoch für sehr unwahrscheinlich. So ergaben Mitogenitätstests in Zellkulturen für das Insulinanalogon im Allgemeinen ähnliche Werte wie für Humaninsulin. Auch in Tierversuchen fanden sich keine Anhaltspunkte für ein gegenüber Humaninsulin erhöhtes Krebsrisiko, sagte Häring und wies darauf hin, dass Glargin im Organismus sehr rasch zu den Metaboliten GlyA21 und GlyA21desB30 abgebaut werde. In der häufig zitierten Arbeit von Kurtzhals werde zwar für Glargin ein höheres mitogenes Potenzial als für Humaninsulin beschrieben, für den Glarginmetaboliten GlyA21 ergab der gleiche Test hingegen ein um 66 Prozent niedrigeres mitogenes Potenzial als Humaninsulin.

## Sicherheit von Glargin

Die eingangs genannte, heftig umstrittene Studie (1) wurde von dem Epidemiologen Professor Peter Boyle, International Prevention Research Institute Lyon, massiv infrage gestellt. Diese Studie sei methodisch mangelhaft und ein Paradebeispiel für eine «biased study», die zu falschen Schlussfolgerungen führe, sagte Boyle. Zurzeit gebe es keinen Beweis dafür, dass Glargin ein Risikofaktor für die Entwicklung von Tumoren sei. Auch drei epidemiologische Studien (2–4), die zur Überprüfung der alarmierenden Hypothese anhand von schwedischen, schottischen und englischen Registerdaten durchgeführt wurden, lieferten keine Anhaltspunkte dafür, dass Glargin mit einer generell höheren Krebsinzidenz als Humaninsulin assoziiert sei.

## Auswertung der bestehenden Glargindaten

Alles in allem bestehe aufgrund der bis heute bekannten Daten zur Krebsinzidenz unter Glargin kein Anlass zur Besorgnis, fasste Professor Philip Home, Newcastle University

(UK), die Analyse aller beim Hersteller verfügbaren Daten aus 31 randomisierten Studien (5) zusammen. 19 davon dauerten ein halbes Jahr, 5 ein Jahr, und 1 Studie dauerte fünf Jahre. Die Daten von mehr als 10 000 Patienten wurden in die Analyse einbezogen; sie entsprechen 4711 Patientenjahren für Glargin und 4524 Patientenjahren für andere Insuline, Insulinanaloga oder orale Antidiabetika.

Es fand sich kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Tumorerkrankungen zwischen Patienten, die mit Glargin oder NPH-Insulin beziehungsweise anderen Antidiabetika behandelt wurden. Ebenfalls keine Unterschiede zeigten sich, wenn man nur Typ-2-Diabetiker betrachtete oder das Auftreten bestimmter Tumoren in beiden Gruppen verglich. Auch in der fünf Jahre dauernden längsten randomisierten Studie (6) zeigte sich kein erhöhtes Krebsrisiko für Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin.

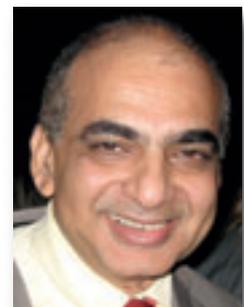
Darüber hinaus ergaben Beobachtungsstudien mit Glargin vergleichbare Krebsraten wie in der Gesamtbevölkerung, berichtete Philip Home.

## Nutzen frühzeitiger Insulintherapie

Philip Home betonte den langfristigen, positiven Effekt einer guten Blutzuckerkontrolle bezüglich mikrovaskulärer Risikofaktoren, wie er sich noch Jahre nach dem Ende der UKPDS-Studie für die Gruppe der intensiv behandelten Typ-2-Diabetiker gezeigt habe. Wie eine Metaanalyse (7) der Studien UKPDS, ACCORD, ADVANCE und VADT ergab, verringerte sich durch eine intensive Blutzuckersenkung auch das



Peter Boyle



Vivian Fonseca



Francesca Porcellati

Risiko eines makrovaskulären Ereignisses (OR: 0,91) oder Herzinfarkts (OR: 0,85). Der Beginn einer Insulintherapie sei insbesondere dann zu erwägen, wenn der HbA<sub>1c</sub>-Wert trotz maximaler oraler Medikation über 7,5 Prozent liege, sagte Home. Ein besseres Verständnis des Einflusses von Stoffwechselfaktoren auf langfristige Herz-Kreislauf-Komplikationen erhofft sich der britische Diabetologe von der 2003 begonnenen randomisierten ORIGIN-Studie, bei der eine frühzeitige Therapie mit dem Insulinanalogon Glargin mit einer insulinfreien Standardtherapie bei mehr als 12 500 Patienten mit Dysglykämie verglichen wird. Während sich diabetologische Fachgesellschaften noch darum streiten, ob man Typ-2-Diabetikern einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 oder unter 6,5 Prozent empfehlen sollte, dürfe man nicht vergessen, dass in der Praxis viele Patienten noch weit über diesen Zielwerten liegen, sagte Professor Melanie Davies vom University Hospital Leicester (UK). Grund für die wenig zufriedenstellende Situation sei neben sozialen Faktoren wie niedrigem sozialen Status und mangelndem Zugang zu medizinischer Versorgung, dass der Beginn einer Insulintherapie zu lange hinausgezögert werde, so Davies. Auch Professor Vivian A. Fonseca, Tulane University Medical Center New Orleans, sprach sich für einen frühzeitigen Beginn der Insulintherapie aus. Er führte als Argument unter anderem die INSIGHT-Studie (9) an. Hier erhielten 405 insulinnaive Typ-2-Diabetiker entweder das Insulinanalogon Glargin oder eine Optimierung der oralen Antidiabetikatherapie. In der Folge war die Wahrscheinlichkeit zweier konsekutiver HbA<sub>1c</sub>-Messungen  $\leq 7$  Prozent in der Glargingruppe um das 1,75-Fache erhöht.

***Insulinanaloga im Vergleich***

Als wichtigsten Vorteil eines Insulinanalogons gegenüber NPH-Insulin nannte Fonseca die niedrigere Hypoglykämierate, insbesondere in der Nacht. Eine einjährige Vergleichsstudie der beiden lang wirksamen Insulinanaloga Glargin und Detemir (Levemir®) ergab keine Unterschiede bezüglich HbA<sub>1c</sub>-Senkung und Hypoglykämieraten (10). Insgesamt waren bei Detemir jedoch höhere Dosen notwendig. Zudem musste Detemir am Ende der Studie bei 55 Prozent der Patienten zweimal täglich injiziert werden, während alle Patienten mit Glargin nur einmal täglich injizierten. Eine kürzlich am Kongress der amerikanischen Diabetologen (ADA) präsentierte Metaanalyse mit 20 Glargin- und 4 Detemirstudien habe diese Resultate bestätigt, berichtete Fonseca (12).

Professor Francesca Porcellati, Universität Perugia, erläuterte, dass die Glarginwirkung einer physiologischen basalen Insulinausschüttung annähernd entspreche. Detemir habe zwar in den ersten zwölf Stunden ähnliche Effekte

auf den Glukosemetabolismus wie Glargin, seine Aktivität nehme jedoch danach rascher ab. Aus diesem Grund sei es wahrscheinlich, dass bei den meisten Patienten eine zweimal tägliche Injektion bei Detemir notwendig bleibe, während dies bei Glargin nur einmal täglich nötig ist. Professor John L. Leahy, University of Vermont, Burlington (USA), betonte die Bedeutung sogenannter «Real-Life»-Studien für den Entscheid, welches Insulin oder Insulinanalogon für den Beginn der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern in der Praxis am besten geeignet sei. Randomisierte Studien ergaben zwar, dass Glargin, Detemir und NPH den HbA<sub>1c</sub>-Wert gleich gut senken, die Erfahrung spreche jedoch dafür, dass mit Glargin die beste Blutzuckereinstellung, auch im Sinne der therapeutischen Persistenz, erreicht werde, sagte Leahy.

**Renate Bonifer**

**Interessenlage:**

Der Bericht wurde von sanofi-aventis finanziell unterstützt.

**Literaturhinweise:**

1. Hemkens LG et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 1732–1744.
2. Jonasson JM et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies – a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009; 52: 1745–1754.
3. Colhoun HM et al. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: A study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009; 52: 1755–1765.
4. Currie CJ et al. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1766–1777.
5. Home PD, Lagarenne P: Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009; online 15 Sep 2009; DOI 10.1007/s00125-009-1530-5
6. Rosenstock J 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. *Diabetologia* 2009; 52: 1971–1973.
7. Turnbull FM et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–2298.
8. Hoerger TJ et al. Is glycemic control improving in U.S. adults? *Diabetes Care* 2008; 31: 81–86.
9. Gerstein HC et al. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med* 2006; 23: 736–742.
10. Rosenstock J et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408–416.
11. Blonde L et al. Glycaemic outcomes 1 year after initiation of insulin glargine or detemir in type 2 diabetes in the US. Presentation 894, EASD 2009.
12. Dailey G et al.: Comparing Insulin Glargine (GLAR) with Insulin Detemir (DET) – Effects of A1c Lowering on Weight Change and Insulin Dose in Patients (Pts) with Type 2 Diabetes (T2D). Abstract 480, ADA Congress 2009.

**Symposium «Closing the gap from science to real-life setting – insulin management in T2DM patients»** der Firma sanofi-aventis anlässlich der 45. Jahrestagung der EASD am 29. September 2009 in Wien.