

MEDIZIN

# Dünger für Krebszellen

Von Ärzten millionenfach verordnet, stellt sich nun heraus, dass das Analoginsulin Lantus das Krebswachstum befördern kann. Daten von fast 130 000 deutschen Diabetikern wurden ausgewertet. Der Befund: Knapp 3500 Krebsfälle pro Jahr könnten auf Lantus zurückzuführen sein.

Versprochen war eine Revolution für die Zuckerkranken: Die sogenannten Analoginsuline, gentechnisch hergestellte Varianten des normalen Insulins, sollten das Leben für das Heer der Altersdiabetiker („Typ 2“) angenehmer machen.

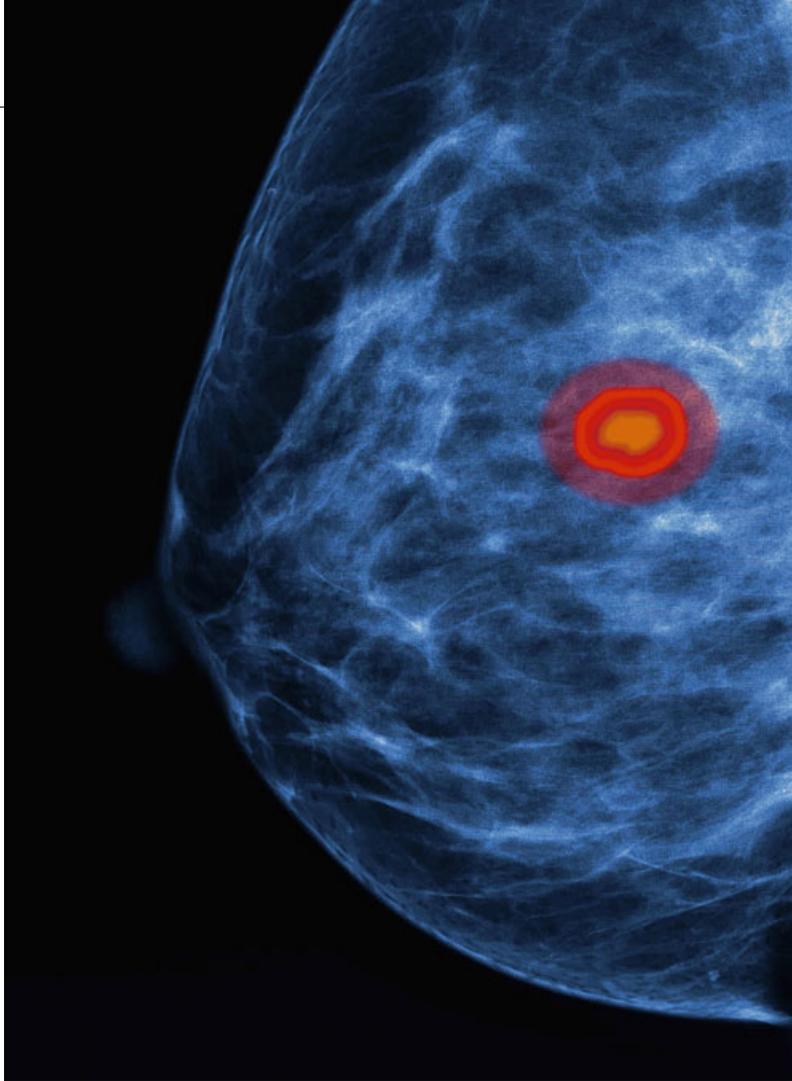
Die Pharmaindustrie malte den Patienten ein Leben aus, fast so frei und unbeschwert wie vor der Krankheit: „Sollte spontan Lust auf einen Snack bestehen“, heißt es etwa auf der Internet-Seite des Pharmaunternehmens Eli Lilly, „kann kurzwirksames Analoginsulin je nach Art und Umfang der Mahlzeit erneut gespritzt werden.“ Anders als beim klassischen Humaninsulin müsse dabei kein lästiger Zeitabstand zwischen Insulinspritze und Essen eingehalten werden.

Besonders beliebt bei Ärzten wie Patienten ist das langwirkende Analoginsulin Lantus (Wirkstoff: Insulin Glargin). Hergestellt wird es vom Pharmariesen Sanofi-Aventis. Wer Lantus spritzt, vergesse beinahe, Diabetiker zu sein, so suggeriert es Sanofi-Aventis auf seiner Internet-Seite [lantus.com](http://lantus.com).

Die Werbung zeigt Wirkung: Der einflussreiche Deutsche Diabetiker Bund, der sich als Sprachrohr der Zuckerkranken in Deutschland sieht, empfiehlt Lantus als „ideales Einstiegsinsulin für Typ-2-Diabetiker“. Und die Ärzte verordnen die Präparate eifrig – obwohl sie nach Angaben des Arzneiverordnungsreports 35 bis 60 Prozent teurer sind als vergleichbare Humaninsuline.

Allein in Deutschland machen die Hersteller Sanofi, Lilly und Novo Nordisk mit diesen Medikamenten mehr als 400 Millionen Euro Umsatz pro Jahr zu Lasten der gesetzlich Krankenversicherten. Fast eine halbe Million Diabetiker werden hierzulande inzwischen allein mit Lantus behandelt – und jährlich werden es mehr.

Produziert wird das Mittel in Frankfurt und von dort in mehr als hundert Länder exportiert. Das Medikament ist für Sanofi ein echter „Blockbuster“, wie Top-Medikamente in Anlehnung an Hollywood-Kassenschlager genannt werden. Weltweit soll das Mittel nach Sanofi-Prognosen dem Konzern in diesem Jahr einen Umsatz von drei Milliarden Euro beschern.



**Brusttumor (Röntgenaufnahme):** „Das ist wirklich nicht gut, was wir da herausgefunden haben“

Deshalb ist, was jetzt droht, gefährlich für Sanofi-Aventis – gefährlich, wie es die Skandale um das Schmerzmittel Vioxx oder den Cholesterinsenker Lipobay für andere Pharmariesen waren.

Denn gleich mehrere Studien an Menschen zeigen: Lantus könnte das Risiko, an Krebs zu erkranken, deutlich erhöhen. Auch die anderen Analoginsuline stehen deshalb auf dem Prüfstand.

Nachdem am Donnerstag vergangener Woche der Aktienanalyst der Schweizer Bank UBS, Gbola Amusa, als Erster verbreitet hatte, Lantus fördere womöglich Krebs, stürzte der Aktienkurs von Sanofi um fünf Prozent ab. Am Freitag fiel der Kurs um weitere acht Prozent.

Ganz überraschend kommt die Nachricht für viele Mediziner indes nicht: Seit langem ist ihnen bekannt, dass auch Humaninsulin das Wachstum von Krebszellen fördern kann. Auf fast 30 verschiedenen Wegen wirkt das Hormon auf den Stoffwechsel des Körpers ein; unter anderem fördert es das Wachstum von Zellen und unterdrückt den natürlichen Zelltod – beides potentiell krebsfördernde Eigenschaften.

Ein solches Molekül chemisch zu verändern, wie es bei den Analoga geschieht, ist riskant. Denn leicht können sich dabei auch andere als nur die gewünschten Ei-

genschaften ändern – das krebsfördernde Potential des Insulins etwa könnte steigen.

Unter Fachleuten steht dieser Verdacht für Lantus seit mindestens neun Jahren im Raum. Denn im Jahr 2000, zeitgleich zur Markteinführung, schreckte eine Untersuchung des Sanofi-Konkurrenten Novo Nordisk die Fachwelt auf: Experimente an Zellen hatten ergeben, dass der Lantus-Wirkstoff das Wachstum von Krebs-



zellen anheizen kann. Peter Kurtzhals, Verfasser der Studie, resümierte damals: „Die Vorteile der Analoginsuline dürfen nicht auf Kosten der Sicherheit erkauft werden.“

Doch wer über den Verdacht berichten wollte, machte sich die wortgewaltigen Diabetes-Experten schnell zum Feind. Als das ARD-Magazin „Fakt“ im Jahr 2004 über den Krebsverdacht informierte, herrschte Aufruhr: „Seit Tagen stehen die Telefone nicht still, und Massen an E-Mails erreichen uns“, klagten der Vorsitzende des Deutschen Diabetiker Bundes, Volker Krempel, und der Verleger der Zeitschrift „Diabetes-Journal“, Manuel Ickrath, in einem gemeinsamen Brief an ARD-Chef Günter Struve. „Verunsicherte Mütter und Väter rufen an und haben Angst um das Wohl ihrer Kinder. Männer melden sich bei uns und fragen, ob sie denn nun Krebs bekommen würden, da sie seit Jahren Insulin-Analoga spritzen. Es ist unerträglich.“

Wacker verteidigten Krempel und Ickrath die teuren Medikamente ihrer Klientel. Ihr Protestbrief gegen den kritischen ARD-Beitrag gipfelte in der Behauptung, „dass es keinerlei Studien weltweit gibt, die den Verdacht aufkommen lassen, dass die künstlich hergestellten Insuline die Entstehung von Prostatakrebs begünstigen“.

Die Studie von Kurtzhals war damals schon vier Jahre alt. Im „Diabetes-Journal“ aber stand: „Falls Sie oder ein Angehöriger ein künstlich hergestelltes Insulin spritzen, ein Analogon also, dann sollten Sie nicht beunruhigt sein – dafür gibt es keinen aktuellen Anlass.“

Allen Beschwichtigungsversuchen zum Trotz verdichteten sich jedoch die Hinweise auf das Schadenspotential von Lantus. Das für Arzneimittelsicherheit zuständige Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) führte gemeinsam mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg (DKFZ) weitere Experimente durch. Wahrscheinlich, so ein Ergebnis dieser Analyse menschlicher Brustkrebszellen, löst Lantus zwar keinen Krebs aus. Dafür wirkt es aber wie eine Art Dünger auf bereits bestehende bösartige Zellen.

„Die wachstumsfördernde Wirkung von Insulin Glargin ist ein Grund zur Beunruhigung“, schreibt DKFZ-Autor Ashish Shukla. Denn nicht nur Krebspatienten sind von der krebsfördernden Wirkung betroffen. Auch viele scheinbar Gesunde tragen kleine Herde von Krebszellen in sich, die zu wachsen beginnen könnten.

Jetzt liegen dem SPIEGEL auch Daten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vor. Krankendaten von mehr als 18 Millionen AOK-Versicherten in Deutschland wurden von den IQWiG-Forschern ausgewertet. Darunter fanden sich auch 127 000 Diabetiker, die entweder mit Human-

insulin, mit Lantus oder mit zwei anderen Insulin-Analoga behandelt wurden.

Das erschreckende Ergebnis: Bei gleicher Behandlungsdosis ist das Krebsrisiko für Patienten, die Lantus nehmen, deutlich höher als für Humaninsulin-Patienten. Und der Unterschied steigt mit der Dosis: Werden pro Tag zehn Einheiten Insulin gespritzt, ist das Krebsrisiko für Lantus-Patienten knapp zehn Prozent höher als für jene, die Humaninsulin spritzen; bei einer Tagesdosis von 30 Einheiten Insulin beträgt der Unterschied schon knapp 20 Prozent; bei 50 Einheiten über 30 Prozent.

„Das ist wirklich nicht gut, was wir da herausgefunden haben“, sagt IQWiG-Chef Peter Sawicki. „Statistisch gesehen heißt das, dass in anderthalb Jahren von 100 Menschen, die mit Lantus behandelt werden, einer eine Krebserkrankung bekommt, die er mit dem herkömmlichen Humaninsulin nicht bekommen hätte.“ Hochgerechnet würde das allein in Deutschland knapp 3500 zusätzliche Krebskranke pro Jahr bedeuten.

Das IQWiG stellt den Analoginsulinen damit nicht zum ersten Mal ein schlechtes Zeugnis aus. Bereits in zwei früheren Studien hatten die Wissenschaftler des Instituts festgestellt, dass die Vorteile der Analoginsuline überhaupt nicht bewiesen sind. Der nicht mehr nötige Spritz-Ess-Abstand etwa? Nichts als Legende, sagen die Gutachter.

Die Hersteller reagierten prompt. Sie mobilisierten alle Verbündeten, die sie in jahrelanger Lobbyarbeit gewonnen hatten. Eine Protestwelle prasselte auf das IQWiG herein: Ärztliche Fachgesellschaften, pharmafreundliche Professoren, Patientenorganisationen und Industrie protestierten seit an Seit gegen den IQWiG-Bericht.

Der Deutsche Diabetikerbund sammelte 180 000 Unterschriften. Und die Industrie drohte mit Arbeitsplatzabbau, sollten die teuren Analoginsuline wegen eines fehlenden Zusatznutzens nicht mehr von den gesetzlichen Krankenkassen bezahlt werden dürfen. Der damalige Sanofi-Deutschland-Chef Heinz-Werner Meier schimpfte, dass „ein Konzern in einem Land, in dem alle seine Forschungsergebnisse negativ beurteilt werden, nicht mehr investieren“ werde.

Dabei war dieser erste Streit nicht mehr als ein Vorspiel. Denn damals ging es nur um die Frage, ob die Pharmakonzerne den Krankenkassen hinsichtlich des Preises entgegenkommen müssen.

Jetzt geht es um weit mehr: Wenn Lantus im Verdacht steht, Krebs zu fördern, könnte das Sanofis zweitwichtigstes Medikament zum Ladenhüter machen.



Lantus-Werbung im Internet: Versprechen von Freiheit

Und das IQWiG steht mit seinen Befunden nicht allein. In der Internet-Ausgabe der Fachzeitschrift „Diabetologia“ sind seit vorigem Freitag neben der IQWiG-Studie noch drei weitere Untersuchungen zum Thema zu lesen.

Zwei davon fanden, ähnlich dem IQWiG-Ergebnis, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die allein mit Lantus behandelt wurden. Die dritte Studie ergab kein erhöhtes Krebsrisiko. Allerdings arbeitet der Leiter dieser Studie eng mit Sanofi-Aventis zusammen; er bekam von Sanofi Geld zur Durchführung von Studien und wurde als Berater für den Konzern bezahlt.

Bislang ist nicht belegt, dass Lantus-Behandlung und Krebs wirklich ursächlich zusammenhängen – diesen Beweis können Auswertungen von Krankendaten prinzipiell nicht leisten. Die Ergebnisse sind wegen einiger methodischer Probleme zudem mit Vorsicht zu betrachten. Dennoch wiegt der jetzt erhobene Verdacht schwer.

Nach Informationen des SPIEGEL sind die Arzneimittelbehörden in Deutschland und Europa bereits alarmiert. Wird Lantus vom Markt genommen werden müssen? „Ob ein Zusammenhang zwischen Lantus und Krebs besteht, muss jetzt so schnell wie

möglich geklärt werden“, sagt Ulrich Hagemann, Leiter der Abteilung Pharmakovigilanz beim BfArM. Das Gutachterkomitee der Europäischen Zulassungsbehörde EMEA beschäftigte sich, aufgeschreckt durch die Ergebnisse der von BfArM und DKFZ durchgeführten Studie, bereits seit Mai mit dem Thema.

Auch die anderen Insulin-Analoga werden noch einmal genau untersucht werden müssen. Zwar fand sich in den aktuellen Studien an Menschen für sie kein Hinweis auf ein erhöhtes Krebsrisiko. Doch das könnte möglicherweise auch an den deutlich geringeren Fallzahlen liegen. „Auch die anderen Insulin-Analoga muss man sich jetzt noch einmal genau angucken“, sagt Hagemann vom BfArM.

Klar ist zumindest, dass einige Analoginsuline, die niemals auf den Markt kamen, in Experimenten eindeutig das Wachstum von Krebszellen förderten. „B10Asp“ etwa ließ in Tierversuchen die Tumoren regelrecht sprießen. Bereits 1992 wurde eine Studie an Ratten veröffentlicht, die zeigte, dass die Substanz das Brustkrebsrisiko der Tiere deutlich erhöhte. Spätestens ab da war klar, dass Insulin-Analoga das Krebswachstum schüren können.

Jean-Pierre Lehner, bei Sanofi für Fragen der Medikamentensicherheit zuständig, erklärte, die Ergebnisse der jüngsten Studien seien nach Ansicht von Sanofi nicht aussagekräftig. „Gestützt auf umfangreiche klinische Studien mit insgesamt mehr als 70 000 Patienten und auf 24 Millionen Patientenjahre Behandlungserfahrung, hält Sanofi-Aventis Lantus weiterhin für sicher.“

„Sanofi ist dem Verdacht, dass Insulin Gargin das Wachstum von Krebszellen fördern könnte, niemals ernsthaft nachgegangen“, sagt IQWiG-Leiter Sawicki. Eine Sicherheitsstudie des Konzerns an Ratten, deren Ergebnisse 2002 veröffentlicht wurden, ergab kein erhöhtes Krebsrisiko. Doch im

Verlauf der Experimente waren so viele Tiere verstorben, dass die US-Arzneimittelbehörde die Ergebnisse nicht als entlastend, sondern als „uneindeutig“ einstufte.

Die Europäische Gesellschaft zum Studium des Diabetes legt jetzt in einer Patienteninformation Krebspatienten und Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko nahe, Lantus gegen ein anderes Insulin auszutauschen. Und auch Sawicki empfiehlt Lantus-Patienten, mit ihrem Arzt zu besprechen, ob es nicht eine andere Behandlungsmöglichkeit für sie gebe. „Ich bin Diabetologe“, sagt Sawicki, „aber ich habe in meinem ganzen Leben noch nie einen Patienten mit Lantus behandelt. In Wahrheit brauchen wir Lantus gar nicht.“

MARKUS GRILL,

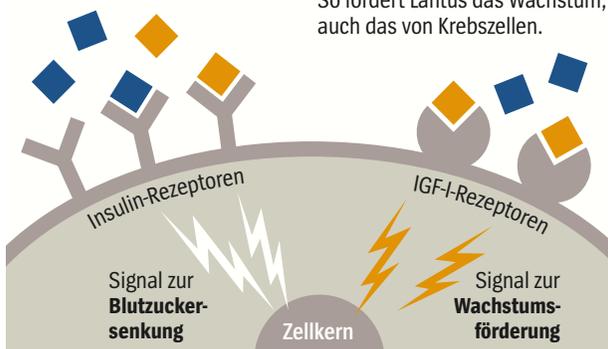
VERONIKA HACKENBROCH

## Falsche Signale

Wirkung des Analoginsulins Lantus in der Körperzelle

**1 Humaninsulin** und **Lantus** docken beide an den Insulin-Rezeptor an. Dadurch wird der Blutzuckerspiegel gesenkt.

**2 Lantus** dockt sechs- bis achtmal stärker an den sogenannten IGF-I-Rezeptor an als das Humaninsulin. So fördert Lantus das Wachstum, auch das von Krebszellen.



DER SPIEGEL