

Aus dem
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln

Leiter: Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki

**Maligne Neoplasien bei Patienten mit Diabetes mellitus unter Behandlung mit
Humaninsulin oder Insulinanaloga**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Lars Gerrit Hemkens

aus

Rheinberg

Promoviert am 17. Juni 2009

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. P. T. Sawicki

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

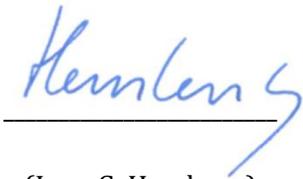
Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

- Bei der statistischen Auswertung waren Herr PD Dr. rer. biol. hum. Ulrich Grouven und Herr Prof. Dr. rer. biol. hum. Ralf Bender (Dipl. Stat.) vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen in Köln behilflich.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin oder eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 21. Januar 2009



(Lars G. Hemkens)

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Studienprotokoll wurde von mir selbst entworfen und in enger Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki und den Mitarbeitern des IQWiG und WIdO fertiggestellt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit entsprechend dem Studienprotokoll in dem Wissenschaftlichen Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen (WIdO) in Bonn ermittelt.

Die weitergehende statistische Bearbeitung der Daten erfolgte im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Köln durch PD Dr. rer. biol. hum. Ulrich Grouven und Prof. Dr. rer. biol. hum. Ralf Bender (Dipl. Stat.).

DANKSAGUNG

Diese Arbeit hätte nie ohne die Anregung, Unterstützung, Betreuung und Hilfe von Peter T. Sawicki entstehen können, dem mein besonderer Dank gebührt.

Ulrich Grouven und Ralf Bender danke ich für ihre stetige und über die biometrische Betreuung des Projektes hinausgehende Hilfe.

Den Mitarbeitern im IQWiG und WIdO, die mitgeholfen haben, dieses Projekt umzusetzen, danke ich ebenfalls.

Herzlich bedanke ich mich bei Ulrike Didjurgeit für ihre ständige Unterstützung und Motivation und für ihr freundliches Entgegenkommen, so dass ich die Erstellung dieser Arbeit mit meinen gleichzeitigen beruflichen Verpflichtungen vereinbaren konnte.

Andreas Waltering danke ich für seine positive Kritik, die freundschaftliche Unterstützung und Zusammenarbeit und die zahlreichen Diskussionen und Gespräche.

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und das Aufspüren diverser orthographischer Schnitzer möchte ich meinem Vater Wolfgang Hemkens überaus danken.

Im Besonderen bedanke ich mich für die sorgfältige und zweifellos manchmal mühsame Durchsicht des Manuskriptes und Literaturverzeichnisses und vor allem für die uneingeschränkte Unterstützung und Hilfe bei der Umsetzung dieser Arbeit bei meiner Ehefrau Johanna.

MEINER FAMILIE

IM ANDENKEN AN WILHELM HEMKENS

» DER GEIST DER MEDIZIN IST LEICHT ZU FASSEN:

IHR DURCHSTUDIERT DIE GROS UND KLEINE WELT,

UM ES AM ENDE GEHN ZU LASSEN

WIES GOTT GEFÄLLT. «

MEPHISTOPHELES

„URFAUST“ um 1774

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	6
Abkürzungen	8
1. Einleitung	9
2. Material und Methoden	16
2.1. Basisdaten	16
2.2. Studienpopulation.....	17
2.3. Definition verwendeter Variablen.....	17
2.3.1. Diabetes Mellitus	17
2.3.2. Insulinnaivität.....	17
2.3.3. Keine vorbekannte maligne Neoplasie.....	18
2.3.4. Insulindosis und Defined Daily Dose.....	20
2.4. Definition der Untersuchungsgruppen	20
2.5. Untersuchungszeitraum	21
2.6. Zielgrößen	21
2.7. Confounder	24
2.8. Statistische Analyse.....	24
3. Ergebnisse.....	26
3.1. Patientenfluss und Basischarakteristika	26
3.2. Nichtadjustierte Ergebnisse.....	29
3.2.1. Rohe Raten	29
3.2.2. Plausibilitätsprüfung.....	31
3.2.3. Verordnete Dosierungen.....	37
3.3. Adjustierte Analyse.....	38

3.3.1. Modellbildung.....	38
3.3.2. Dosis-Wirkungs-Beziehung.....	41
3.3.3. Ergebnisse der finalen Cox-Regressionsmodelle	44
3.4. Sensitivitätsanalysen	46
4. Diskussion.....	48
5. Zusammenfassung	54
6. Literaturverzeichnis.....	56
7. Lebenslauf.....	63

ABKÜRZUNGEN

AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Klassifizierungscode
ANOVA	Analysis of Variance, Univariate Varianzanalyse
BOT	Basalunterstützte Orale Therapie
CI	Confidence Interval, Konfidenzintervall
CT	Conventional Insulin Therapy, Konventionelle Insulintherapie
DDD	Defined Daily Dose, Definierte Tagesdosis
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur
FDA	Food and Drug Administration, Arzneimittelzulassungsbehörde der Vereinigten Staaten
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Classification of Diseases
ICT	Intensive Conventional Insulin Therapy, Intensivierte Insulintherapie
IGF	Insulin-like-Growth-Factor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
RCT	Randomized Controlled Trial, Randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
WHO	World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK

1. EINLEITUNG

Diabetes mellitus ist die Bezeichnung für eine heterogene Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, deren Kennzeichen die Hyperglykämie ist. Die Ursache ist entweder eine gestörte Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder beides.

1889 entdeckten Josef von Mering und Oskar Minkowski die Bedeutung des Pankreas' für den Diabetes mellitus. Seit 1921 Frederick Grant Banting, Charles Herbert Best, James Collip und John James Richard Macleod erstmals Insulin erfolgreich aus Bauchspeicheldrüsengewebe isolierten und anschließend therapeutisch nutzbar machten, ist die Insulinsubstitutionstherapie essentieller Bestandteil der Behandlung des Diabetes mellitus.

Beim Diabetes mellitus Typ 1 besteht ein zwingender Bedarf für eine Insulinsubstitutionstherapie, da infolge einer Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas' ein absoluter Insulinmangel vorliegt. Von dieser Form sind etwa 5 - 10% aller Patienten mit Diabetes mellitus betroffen.

Beim Diabetes mellitus Typ 2 ist die Wirkung des Insulins abgeschwächt infolge einer verminderten Sensibilität der Zielzellen, der sogenannten Insulinresistenz. Reicht die kompensatorisch gesteigerte Insulinsekretion durch die Beta-Zellen mit der Zeit nicht mehr aus, um den Mehrbedarf an Insulin zu decken, entsteht ein relativer Insulinmangel. Etwa 90% bis 95% der Patienten mit Diabetes mellitus sind diesem Typ zuzurechnen¹.

Weltweit waren Schätzungen der WHO zufolge im Jahr 2000 ca. 171 Millionen und im Jahr 2008 mehr als 180 Millionen Menschen an Diabetes mellitus erkrankt. Es wird von einem Anstieg auf 366 Millionen Patienten im Jahr 2030 ausgegangen^{78;80}. Für Deutschland wird die Prävalenz des diagnostizierten Diabetes mellitus auf 4,7% (Männer) bzw. 5,6% (Frauen) in der Altersgruppe der 18- bis 79-jährigen geschätzt (Bundes-Gesundheitssurvey 1998)⁷⁷.

Etwa ein Viertel der Patienten mit Diabetes mellitus wird mit Insulin behandelt⁷⁷. Während alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 auf eine Therapie mit Insulin angewiesen sind, beginnt die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zunächst mit nichtmedikamentösen Maßnahmen wie einer Gewichtsreduktion und einer Steigerung der körperlichen Aktivität. Bei fortwährend unzureichender Stoffwechselkontrolle folgen medikamentöse Maßnahmen, im Allgemeinen zunächst mit oralen Antidiabetika und schließlich die Insulintherapie.

Bei der Insulintherapie kann generell zwischen der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT), der konventionellen Insulintherapie (CT) und der basal unterstützten oralen Therapie (BOT) unterschieden werden.

Die Strategie der intensivierten konventionellen Insulintherapie orientiert sich eng an der physiologischen Insulinausschüttung des endokrinen Pankreas'. Diese auch als Basis-Bolus-Therapie bezeichnete Methode beinhaltet zwei Therapiekomponenten: Zum einen wird die nahrungsunabhängige Basisversorgung des Körpers mit Insulin durch die Gabe eines verzögert wirkenden Insulins gewährleistet - eine solche Verzögerung wird z.B. durch Bindung des Insulins an Substanzen wie Zink oder das basische Protein Protamin erreicht. Zum anderen wird zu den Mahlzeiten die natürliche postprandiale Insulinausschüttung nachgeahmt, üblicherweise durch die subkutane Applikation von Human-Normalinsulin. Neben Sonderformen wie der Insulinpumpentherapie ist die ICT die Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 1. In den letzten Jahren wird sie zunehmend auch bei Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt.

Eine konventionelle Insulintherapie besteht aus einer in der Regel zweimal täglichen Gabe eines sog. Mischinsulins. Ein Mischinsulin ist die Kombination eines kurz wirkenden Insulins und eines verzögert wirkenden Insulins in einem Mischverhältnis von üblicherweise 25% zu 75% oder 30% zu 70%. Dieses Therapieschema ist relativ einfach zu handhaben, setzt jedoch auch im Vergleich zur ICT ein eher geregeltes Mahlzeitemschema und relativ konstante Injektionszeiten voraus.

Als basal unterstützte orale Therapie wird die einmal tägliche Gabe eines langwirksamen Insulins in Ergänzung zu einer Behandlung mit oralen Antidiabetika bezeichnet. Diese Therapieform wird bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus eingesetzt und markiert in vielen Fällen einen Einstieg zur Insulintherapie.

Gemeinsames Ziel der Insulinsubstitution ist es, der physiologischen Insulinausschüttung des endokrinen Pankreas' möglichst nahe zu kommen.

Dies ist nicht immer leicht, da Humaninsulin-Moleküle zur Bildung von Hexameren neigen, die nach der Injektion zunächst zu Monomeren dissoziieren müssen, bevor sie effektiv absorbiert werden können. Dies verlangsamt die Absorption und führt so zu einem im Vergleich zum Nichtdiabetiker verzögerten Eintreten der postprandialen Plasmainsulin-Spitzenkonzentration^{5;9;29}.

Auf der anderen Seite haben die verzögert wirkenden Humaninsuline keine ausreichend lang dauernde gleichmäßige Wirkung zur kontinuierlichen Deckung des täglichen Basisbedarfs, so dass täglich mehrere Injektionen notwendig sind.

Seit den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts werden durch Veränderungen der Aminosäuresequenz des Humaninsulins sogenannte Insulinanaloga erzeugt. Nachdem Insulinanaloga anfangs der Erforschung molekularbiologischer Eigenschaften des Insulins, seiner Struktur und Rezeptorbindung dienten, wurde seit Ende der 80er Jahre zunehmend das Ziel verfolgt, Insulinanaloga zu therapeutischen Zwecken einzusetzen¹¹:

Durch eine Modifikation der Aminosäurestruktur sollte eine im Vergleich zu Humaninsulin veränderte Pharmakokinetik erreicht werden.

Durch die Reduktion der Selbstassoziationstendenz der Insulinmoleküle könnte eine schnellere Absorption der Insulinanaloga bei subkutaner Applikation erreicht werden, und so beispielsweise der Eintritt der Wirkung beschleunigt, die Wirkdauer verkürzt oder auch die Variabilität des Wirkspiegels vermindert werden^{5;9;11;29}.

Ebenso könnte durch Veränderung der Peptidsequenz der isoelektrische Punkt des Moleküls verändert und damit die Löslichkeit beim physiologischen pH-Wert im subkutanen Gewebe vermindert werden, was zu einer langsameren Absorption mit einem verzögerten Eintritt der Wirkung, einer verlängerten Wirkdauer oder auch einer verminderten Variabilität des Wirkspiegels führen könnte^{5;9;29;58}.

Der Prototyp der Insulinanaloga war B10Asp der Firma Novo-Nordisk, entwickelt mit dem Ziel, die genannte Selbstassoziationstendenz zu vermindern und eine raschere Absorption und höhere Blut-Konzentrationen zu erreichen. Diese angestrebten Effekte konnten Anfang der 90er Jahre in einer randomisierten klinischen Studie gezeigt werden⁶⁰, allerdings wurden alle klinischen Studien mit diesem Insulinanalogon abgebrochen, nachdem eine dosisabhängige Steigerung der Brustkrebshäufigkeit im Tierversuch mit weiblichen Ratten gezeigt worden war⁴¹.

Als ursächlich wird eine erhöhte Affinität von B10Asp zum Insulin-like-growth-factor-1-Rezeptor (IGF-1-Rezeptor) diskutiert^{13;18;28;39;42;49;51}:

Insulin-like-growth-factors (IGF) regulieren die Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Apoptose und spielen daher eine wesentliche Rolle in der Tumorgenese und Tumorpromotion.

Ein Hauptmechanismus ist die Aktivierung des IGF-1-Rezeptors^{40;55;61;62;64;67}. IGF-1 und Insulin selbst haben eine hohe strukturelle Ähnlichkeit, ebenso der Insulinrezeptor und der IGF-1-Rezeptor^{18;40;55;67}. Beide Hormone sind zu ihrem eigenen Rezeptor hochaffin. In normalen physiologischen Konzentrationen aktiviert IGF-1 den Insulinrezeptor nur wenig und umgekehrt ebensowenig Insulin den IGF-1-Rezeptor^{18;40;55}. Die strukturelle Verwandtschaft ermöglicht zudem, dass Insulinrezeptoren und IGF-1-Rezeptoren Hybride oder Heterodimere bilden, welche Insulin und IGF-1 binden. So entstehen weitere Verflechtungen des IGF-Insulin-Systems mit im Detail für die Tumorgenese und Tumorpromotion derzeit noch unklaren Konsequenzen^{55;62}.

Epidemiologische Untersuchungen zeigen eine positive Korrelation zwischen der IGF-I-Konzentration im Blut und dem Auftreten diverser Tumorentitäten⁶⁴. Verschiedene Strategien zur Behandlung und Prävention maligner Neoplasien, die auf das IGF-System und insbesondere den IGF-1-Rezeptor zielen, werden derzeit untersucht und kommen zum Teil zu vielversprechenden Ergebnissen^{56;61;81}.

Neben dieser Wirkung auf die Tumorgenese und Tumorpromotion scheinen die mitogenen Effekte des IGF-Systems auch im Falle einer schwerwiegenden und relativ häufigen Folgeerkrankung des Diabetes mellitus, der proliferativen diabetischen Retinopathie, eine Rolle zu spielen: Es bestehen Hinweise auf eine gesteigerte Progression der Erkrankung durch eine Stimulation des IGF-Systems^{7;70;82}.

Auch Insulin hat mitogene Effekte - neben seinen im Wesentlichen über den Insulinrezeptor vermittelten metabolischen Effekten auf den Glucosestoffwechsel. Es wird angenommen, dass sie durch komplexe Wechselwirkungen mit dem IGF-System entstehen^{62;63;67;82}.

Entsprechend wird der Stellenwert einer chronischen Hyperinsulinämie im Zusammenhang mit dem Risiko für das Auftreten maligner Neoplasien diskutiert^{62;67}. Bei Patienten mit Diabetes mellitus weisen systematische Metaanalysen epidemiologischer Studien auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Malignomen im Vergleich zu Nichtdiabetikern hin: Larsson et al. fanden für Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus ein relatives Risiko für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms von 1,30 (95% KI 1,20 bis 1,40), eines Blasenkarzinoms von 1,24 (95% KI 1,08 bis 1,42) und eines Mammakarzinoms von 1,20 (95% KI 1,12 bis 1,28)⁵²⁻⁵⁴. Huxley et al. fanden entsprechend für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms eine Odds Ratio von 1,82 (95% KI 1,66 bis 1,89)³². Friberg et al. fanden für ein Endometriumkarzinom ein relatives Risiko von 2,10 (95% KI 1,75 bis 2,53)²⁵.

Insgesamt sind das IGF-System und die Insulin-IGF-Interaktion also sehr komplex und eng verwoben, und es sind zahlreiche Komponenten enthalten, deren molekularbiologische, pathophysiologische und epidemiologische Bedeutung v.a. in Bezug auf die Tumorgenese derzeit unklar sind.

Seit 1992 haben mehrere Insulinanaloga die Zulassung in Deutschland erreicht: 1996 Lispro (Humalog®), 1999 Aspart (NovoRapid®), 2000 Glargin (Lantus®) sowie im Jahre 2004 Detemir (Levemir®) und Glulisin (Apidra®).

Die Erfahrungen mit B10Asp Anfang der 90er Jahre gaben jedoch weiterhin Anlass zur Diskussion über ein potentiell erhöhtes mitogenes bzw. tumorigenes Potential der Insulinanaloga. Vor allem eine erhöhte IGF-1-Rezeptor-Affinität, eine verlängerte Insulin-Rezeptor-Bindung und auch eine Kombination dieser Mechanismen als verursachende Faktoren sind im Mittelpunkt dieser Überlegungen^{13;28;58;71;72;82}.

Für einige der genannten Insulinanaloga wurden *in vitro* und in Tierexperimenten im Vergleich zu Human-Normalinsulin erhöhte mitogene Potentiale und/oder Unterschiede in der Insulin- und IGF-1-Rezeptor-Affinität in jeweils unterschiedlicher Ausprägung beschrieben.

Novo-Nordisk legte im Jahr 2000 eine Untersuchung zur Mitogenität verschiedener Insulinanaloga an Osteosarkomzellen vor⁵¹. Neben den firmeneigenen Detemir und Aspart wurden Lispro und Glargin sowie B10Asp untersucht. In der Analyse wurde im Vergleich zu Humaninsulin u.a. eine erhöhte Mitogenität* für B10Asp (975 ± 173%) und Glargin (783 ± 132%) gezeigt, ebenso war die IGF-1-Rezeptor-Affinität für diese Insulinanaloga erhöht (B10Asp: 587 ± 50%; Glargin: 641 ± 51%), in geringerem Ausmaß auch für Detemir (156 ± 16%). Ferner zeigten sich Unterschiede in der Affinität zum Insulin-Rezeptor und in der Insulin-Rezeptor-Dissoziation.

Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist derzeit unklar^{7;10;13;30;35;36;42;49;51;82}.

Die tierexperimentellen Studien, die zur Zulassung der Insulinanaloga vorgelegt worden sind, werden von einigen Autoren als unzureichend erachtet, ein relevantes Potential der Insulinanaloga für die Entstehung oder Entwicklung bösartiger Neubildungen zu widerlegen^{13;49}. Daten aus Experimenten mit Mäusen wurden von Seiten der FDA als unzureichend beurteilt, Aussagen zur Karzinogenität bei weiblichen Tieren zuzulassen, aufgrund einer außergewöhnlich hohen Sterblichkeit der Tiere²³. Tierexperimente mit

*Mittelwerte ± Standardabweichung. 100% = Humaninsulin

Ratten ergaben eine erhöhte Inzidenz von fibrösen Histiocyten bei den männlichen Tieren unter Behandlung mit Glargin, allerdings auch in der nur das Vehikel enthaltenden wirkstofffreien Lösung^{23;75}. Auch im Falle dieser Untersuchung fiel eine außergewöhnlich hohe Sterblichkeit der Tiere auf. Als ursächlich werden behandlungsinduzierte Hypoglykämien und darauf folgende neuronale Nekrosen und Kreislaufversagen angenommen^{23;75}.

Gleichwohl sehen die amerikanische sowie die europäische Zulassungsbehörde die mitogene und karzinogene Potenz der Insulinanaloga als gering an^{21;23}.

Der therapeutische Stellenwert der Insulinanaloga bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus ist umstritten. Zu den postulierten Vorteilen der (kurzwirksamen) Insulinanaloga zählt vor allem, dass diese unmittelbar vor oder – insbesondere bei Kindern - auch nach der Nahrungsaufnahme injizierbar seien, während im Falle von Humaninsulin ein zeitlicher Abstand zur Nahrungsaufnahme einzuhalten sei (sogenannter Spritz-Ess-Abstand). Die Notwendigkeit eines solchen Spritz-Ess-Abstandes im Falle von Humaninsulin wird durchaus kritisch diskutiert: Trotz der pathophysiologischen Plausibilität dieses therapeutischen Konzeptes liegen keine hochwertigen klinischen Langzeituntersuchungen vor, die klar belegen, dass im Falle von Humaninsulin eine solche Notwendigkeit eines Spritz-Ess-Abstandes besteht, während eine entsprechende Vorgabe bei der Therapie mit Insulinanaloga nicht erforderlich ist^{35;36}.

Es bleibt also festzuhalten, dass die Strategie der möglichst exakten Imitation der natürlichen Insulinausschüttung durch die Verwendung von Insulinanaloga anstelle von Humaninsulin zur Substitutionstherapie bei Diabetes mellitus auf einem aus Sicht der Pathophysiologie schlüssigen Konzept fußt.

Nicht weniger schlüssig ist jedoch, von der molekularbiologischen Warte aus betrachtet, das Konzept einer vermehrten Entstehung sowie gesteigerten Entwicklung von malignen Neoplasien durch Insulinanaloga unter Berücksichtigung der vorliegenden *in vitro*-Studien.

Der Ausweg aus diesem Dilemma führt zur Forderung nach qualitativ hochwertigen klinischen Interventionsstudien, anhand derer ein potentiell negatives Nutzen-Schaden-Verhältnis erkannt oder ausgeschlossen werden könnte.

In Ermangelung entsprechender Daten sollte mit der vorliegenden Untersuchung auf dem Boden vorhandener Daten eine prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt werden, mit der Absicht, den geschilderten Sachverhalt weiter zu erforschen.

Das Wissenschaftliche Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen (WIdO) hatte zum Zeitpunkt der Planung der Untersuchung gerade die technischen Voraussetzungen geschaffen, die Versichertendaten der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) pseudonymisiert derartig zusammenzuführen, dass auf dieser Grundlage eine historische Kohortenstudie durchgeführt werden konnte. Durch die Prädefinition des Studienablaufes und zeitliche Zurückverlegung des Anfangspunktes der Untersuchung konnte der Charakter einer Kohortenstudie mit prospektivem Follow-Up erhalten werden.

Primäres Ziel der Untersuchung war der Vergleich der Häufigkeit von Neudiagnosen bösartiger Neubildungen bei Diabetikern, die mit Insulinanaloga behandelt wurden, mit der Häufigkeit bei Diabetikern, die mit Humaninsulin behandelt wurden.

Sekundäres Ziel war es, die Mortalität dieser Untersuchungsgruppen zu vergleichen.

2. MATERIAL UND METHODEN

Es wurde eine prospektiv geplante Kohortenstudie mit zurückverlegtem Anfangspunkt (Historische Kohortenstudie) auf der Basis der Versichertendaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) durchgeführt.

2.1. BASISDATEN

Pseudonymisierte Daten von Versicherten der größten deutschen Krankenversicherung, der AOK, wurden vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) bereitgestellt. Etwa ein Drittel der deutschen Bevölkerung, ca. 25 Millionen Menschen, waren in dieser Zeit AOK-versichert^{2;3}. Es standen die Daten aus dreizehn Bundesländern zur Verfügung, welche insgesamt ca. 17,9 Millionen Versicherte repräsentierten.

Folgende Daten lagen für den Zeitraum vom 1. Januar 1998 bis zum 30. Juni 2005 vor:

- Basisdaten der Versicherten: Identifikationsnummer, Alter, Geschlecht, Zugehörigkeit zu einer Landes-AOK.
- Ambulante Verschreibungsdaten zu Lasten der AOK bezüglich des verordneten Insulins oder Insulinanalogons, inklusive Dosis und Typ.
- Ambulante Verschreibungsdaten zu Lasten der AOK über begleitend verschriebene Medikamente, ebenfalls inklusive Dosis und Typ (klassifiziert entsprechend der deutschen Version des Anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) Klassifikationssystems²⁶).
- Hospitalisierungsdaten; erhoben zur Leistungsabrechnung zu Lasten der AOK im Rahmen von Krankenhausbehandlungen. Diese umfassten das Aufnahmedatum, das Entlassdatum sowie die Einweisungs- und Entlassdiagnosen entsprechend ihrer Kodierung nach der International Classification of Diseases (ICD-9 oder ICD-10)^{37;38} durch die behandelnden Ärzte.
- Daten zum Überlebensstatus der AOK-Versicherten (Survivaldaten).

Daten zu ambulanten Diagnosen lagen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht in verwendbarer, angemessener Form vor.

2.2. STUDIENPOPULATION

Die Teilnehmerpopulation dieser Untersuchung bildeten erwachsene (≥ 18 Jahre bei Studieneinschluss) AOK-versicherte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 ohne eine vorbekannte maligne neoplastische Erkrankung, die mit Insulin oder Insulinanaloga behandelt wurden.

Die vorliegende Untersuchung konzentrierte sich auf die Subpopulation jener Diabetiker, bei denen eine herkömmliche Insulintherapie neu begonnen wurde, sowie der Diabetiker, bei denen eine Therapie mit Insulinanaloga neu begonnen wurde. Eine solche Einschränkung der Untersuchungspopulation ermöglicht bei der Art des vorliegenden Datenmaterials die Untersuchung von Expositionsdosis-Wirkungs-Beziehungen.

Es wurden als Insulinanaloga nur die beiden kurzwirksamen Analoga Lispro und Aspart sowie das langwirksame Glargin berücksichtigt, da für weitere zwischenzeitlich zur Behandlung zugelassene Insulinanaloga wie Detemir und Glulisin (beide im Jahr 2004) nicht ausreichende Verordnungszahlen vorlagen, die eine valide Evaluation ermöglicht hätten.

2.3. DEFINITION VERWENDETER VARIABLEN

2.3.1. DIABETES MELLITUS

Die Diagnose "Diabetes Mellitus" wurde aus den Daten zu ambulanten Arzneimittelverordnungen abgeleitet. Dies wurde als geeignetes Vorgehen betrachtet, da Insulin oder Insulinanaloga ausschließlich zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus eingesetzt werden und eine entsprechende Behandlung zumeist langjährig im ambulanten Setting erfolgt. Weitere Informationen, z.B. über die Dauer oder den Schweregrad der Erkrankung, lagen nicht vor, auch eine präzise Unterscheidung zwischen Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 war auf Grundlage des vorliegenden Datenbestandes nicht möglich.

2.3.2. INSULINNAIVITÄT

Von einer erstmaligen Insulintherapie, also Insulinnaivität, wurde ausgegangen, wenn keine entsprechende Verordnung von Insulin oder einem Insulinanalogon vorlag für einen Zeitraum von einem Jahr vor Studieneinschluss.

2.3.3. KEINE VORBEKANNTE MALIGNNE NEOPLASIE

Das Kriterium "Ohne vorbekannte maligne neoplastische Erkrankung" galt als erfüllt, wenn keine derartige Diagnose für einen Zeitraum von drei Jahren vor Studieneinschluss vorlag. Um auf der sicheren Seite zu sein, wurden zudem auch sekundäre bzw. indirekte Hinweise auf eine solche Erkrankung berücksichtigt und entsprechende Patienten ausgeschlossen, so z.B. bei Vorliegen einer entsprechenden Verdachtsdiagnose.

Dieser Drei-Jahres-Zeitraum wurde festgelegt unter Berücksichtigung des vorliegenden Datenbestandes sowie unter der Annahme, dass bei einer malignen Erkrankung eine zumindest einmalige Hospitalisierung innerhalb von drei Jahren sehr wahrscheinlich ist.

Somit wurde zum einen gefordert, dass eine Diagnose „Neoplasie“, wie sie zum Erreichen des entsprechenden Studienendpunktes erforderlich ist, vor Studieneinschluss nicht bereits vorlag (vgl. Abschnitt 2.6 bzw. Tabelle 2 und Tabelle 3).

Zum anderen sollten zur Erhöhung der Sensitivität auch sekundäre Hinweise auf eine bei dem jeweiligen Teilnehmer bestehende neoplastische Erkrankung berücksichtigt werden. Daher wurden zusätzlich auch folgende Verschlüsselungen nach ICD-10 sowie die jeweiligen Entsprechungen (soweit vorhanden) nach ICD-9 im Rahmen des Teilnehmerrauschlusses berücksichtigt (Tabelle 1)*:

* Für nähere Erläuterungen zur Verschlüsselung und der verwendeten Systematik siehe Abschnitt 2.6.

Tabelle 1: Verschlüsselungen "Sekundäre Hinweise auf maligne Neoplasie"

ICD-10-Code	ICD-9-Code	Diagnosen
D37-D48		Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhalten
	235 - 238	Neubildungen unsicheren Verhaltens
	239	Neubildungen unbekanntem Charakters
Z08.0		Nachuntersuchung nach chirurgischem Eingriff wegen bösartiger Neubildung
Z08.1		Nachuntersuchung nach Strahlentherapie wegen bösartiger Neubildung
Z08.2		Nachuntersuchung nach Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung
	V67.1	Nachuntersuchung: Nach Strahlentherapie
	V67.2	Nachuntersuchung: Nach Chemotherapie
Z08.7		Nachuntersuchung nach Kombinationstherapie wegen bösartiger Neubildung
Z08.8		Nachuntersuchung nach sonstiger Behandlung wegen bösartiger Neubildung
Z08.9		Nachuntersuchung nach nicht näher bezeichneter Behandlung wegen bösartiger Neubildung
Z51.1		Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung
Z51.82		Kombinierte Strahlen- und Chemotherapiesitzung wegen bösartiger Neubildung
Z54.1!		Rekonvaleszenz nach Strahlentherapie
Z54.2!		Rekonvaleszenz nach Chemotherapie
	V66.1	Genesungsphase: Nach Strahlentherapie
	V66.2	Genesungsphase: Nach Chemotherapie
Z85.-		Bösartige Neubildung in der Eigenanamnese
	V10-	Bösartige Neubildungen in der Eigenanamnese
Z03.1		Beobachtung bei Verdacht auf bösartige Neubildung
	V71.1	Kontrolle bei Verdacht auf bösartige Neubildung

2.3.4. INSULINDOSIS UND DEFINED DAILY DOSE

Gemäß Definition der WHO ist eine Definierte Tagesdosis (defined daily dose, DDD) die angenommene durchschnittliche tägliche Erhaltungsdosis für einen in seiner Hauptindikation bei Erwachsenen verwendeten Wirkstoff: „The DDD is the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults“⁷⁹.

Es ist zu beachten, dass es sich bei der DDD grundsätzlich um eine messtechnische Größe handelt, die in der Arzneimittelverbrauchsforschung eingesetzt wird, und dass sie nicht notwendigerweise der benötigten oder empfohlenen Tagesdosis entspricht.

Bei den hier untersuchten Insulinen und Insulinanaloga entspricht eine DDD jeweils 40 IE (Internationale Einheiten) Insulin bzw. Insulinanalogon.

Die individuell einem Studienteilnehmer während der Studiendauer (Follow-Up) verordnete Dosis eines Humaninsulins bzw. Insulinanalogons wurde kumulativ erfasst.

Durch Division dieser kumulativen individuellen Dosis durch die Zeit unter Risiko, also durch den Zeitraum zwischen Studieneinschluss und einem Ereignis oder Untersuchungsende, wurde die mittlere DDD jedes Teilnehmers bestimmt.

2.4. DEFINITION DER UNTERSUCHUNGSGRUPPEN

Die Teilnehmer waren bei Studieneinschluss erwachsen (≥ 18 Jahre), an Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 erkrankt (vgl. 2.3.1) und erstmalig insulinbehandelt (vgl. 2.3.2) und hatten weder eine vorbekannte maligne neoplastische Erkrankung noch entsprechende indirekte Hinweise diesbezüglich (vgl. 2.3.3).

Es wurden vier Untersuchungsgruppen definiert:

- Insulin
- Aspart
- Lispro
- Glargin

Die Teilnehmer in diesen Gruppen waren nur einer dieser Substanzen während des Untersuchungszeitraumes exponiert. Teilnehmer mit gleichzeitiger Verordnung mehrerer dieser Substanzen zu irgendeinem Zeitpunkt wurden ausgeschlossen.

Teilnehmer mit einer nicht plausiblen durchschnittlichen Tagesdosis, definiert als $DDD > 25$ bzw. > 1000 IE Insulin / Insulinanalogon, wurden ausgeschlossen. Ebenfalls wurden Teilnehmer mit einem Ereignis am selben Tag wie dem Studieneinschluss ausgeschlossen.

Es wurde nicht zwischen unterschiedlichen Galeniken der Wirkstoffe unterschieden.

99,99% der Verschreibungen in der Insulingruppe entsprachen Humaninsulin, die restlichen Verschreibungen entfielen auf Rinder- oder Schweineinsulin.

2.5. UNTERSUCHUNGSZEITRAUM

Zum Einschluss in die Untersuchung musste jeder Teilnehmer u.a. die Kriterien „Insulinnaivität“ und „Ohne vorbekannte maligne Erkrankung“ erfüllen (vgl. Abschnitt 2.4). Somit musste gewährleistet sein, dass der geforderte vorangehende Zeitraum zur Prüfung dieser Kriterien auch durch den individuell vorliegenden Datenbestand abgedeckt war. Es wurde daher für den Zeitraum von drei Jahren vor Studieneinschluss eines Teilnehmers mindestens eine Verordnung pro Halbjahr gefordert, um sicherzustellen, dass der Versicherte bezüglich eines solchen Ereignisses (Verordnung) auch unter Beobachtung stand. Aufgrund dieses dem Studieneinschluss vorangehenden Zeitintervalls war der frühestmögliche Zeitpunkt eines Studieneinschlusses bei dem vorliegenden Datenbestand der 1. Januar 2001.

Der individuelle Beobachtungszeitraum endete mit dem Eintreten eines Ereignisses (vgl. Abschnitt 2.6) oder dem Ende des vom Datenbestand abgedeckten Zeitraumes am 30. Juni 2005 (Studienende), d.h. auch bei einer eventuellen zwischenzeitlichen Pause oder einem Abbruch der Insulintherapie blieb der Teilnehmer unter Beobachtung und evtl. auftretende Ereignisse wurden erfasst.

2.6. ZIELGRÖßEN

Der primäre Endpunkt der Untersuchung war die Zeit bis zur Diagnose einer malignen Neoplasie unter den jeweiligen Vergleichstherapien pro Personenjahr in Abhängigkeit von der individuellen kumulativen Dosis.

Der sekundäre Endpunkt der vorliegenden Untersuchung war die Mortalität unter den jeweiligen Vergleichstherapien in Abhängigkeit von der individuellen kumulativen Dosis.

Alle wesentlichen Analysen wurden im Studienprotokoll a priori definiert.

Die Diagnose „Maligne Neoplasie“ leitete sich aus den stationären Diagnosedaten der Versicherten ab, welche nach ICD-9 oder ICD-10 verschlüsselt vorlagen.

Bei Diagnosen, die im Zeitraum vom 1.1.1998 bis 1.1.2000 sowie in einem Übergangszeitraum verschlüsselt worden sind, kam der ICD-9 zur Anwendung³⁷. Die folgende Tabelle enthält diejenigen gemäß ICD-9 verschlüsselten Diagnosen, bei denen das Vorliegen einer Neoplasie maligner Dignität angenommen und der Endpunkt „Diagnose einer bösartigen Neubildung“ erreicht wird:

Tabelle 2: Verschlüsselungen "Maligne Neoplasie" - ICD 9

ICD-9-Code	Diagnosen
140 - 149	Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Rachens
150 - 159	Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane und des Bauchfells
160 - 165	Bösartige Neubildungen der Atmungs- und intrathorakalen Organe
170 - 175	Bösartige Neubildungen der Knochen, des Bindegewebes, der Haut und der Brustdrüse
179 - 189	Bösartige Neubildungen der Harn- und Geschlechtsorgane
190 - 199	Bösartige Neubildungen sonstiger und n. n. bez. Sitze
200 - 208	Bösartige Neubildungen des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes
230 - 234	Carcinoma in situ

Bei Diagnosen, die im Zeitraum ab dem 1.1.2000 verschlüsselt worden sind, kam der ICD in seiner 10. Revision zur Anwendung³⁸. Die folgende Tabelle enthält diejenigen gemäß ICD-10 verschlüsselten Diagnosen, bei denen das Vorliegen einer Neoplasie maligner Dignität angenommen und der Endpunkt „Diagnose einer bösartigen Neubildung“ erreicht wird in Analogie zu den o.g. Diagnosen nach ICD 9:

Tabelle 3: Verschlüsselungen "Maligne Neoplasie" - ICD 10

ICD-10-Code	Diagnosen
C00-C75	Bösartige Neubildungen an genau bezeichneten Lokalisationen, als primär festgestellt oder vermutet, ausgenommen lymphatisches, blutbildendes und verwandtes Gewebe
	C00-C14 Lippe, Mundhöhle und Pharynx
	C15-C26 Verdauungsorgane
	C30-C39 Atmungsorgane und sonstige intrathorakale Organe
	C40-C41 Knochen und Gelenkknorpel
	C43-C44 Haut
	C45-C49 Mesotheliales Gewebe und Weichteilgewebe
	C50 Brustdrüse [Mamma]
	C51-C58 Weibliche Genitalorgane
	C60-C63 Männliche Genitalorgane
	C64-C68 Harnorgane
	C69-C72 Auge, Gehirn und sonstige Teile des Zentralnervensystems
	C73-C75 Schilddrüse und sonstige endokrine Drüsen
C76-C80 Bösartige Neubildungen ungenau bezeichneter, sekundärer und nicht näher bezeichneter Lokalisationen	
C81-C96 Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, als primär festgestellt oder vermutet	
C97 Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen	
D00-D09 In-situ-Neubildungen	

Durch Berücksichtigung der Inzidenz von In-situ-Neubildungen (ICD10: D00 - D09 bzw. ICD9: 230-234) sowie der im ICD-9 und ICD-10 als „Sonstige bösartige Neubildungen der Haut“ (ICD10: C44 bzw. ICD9: 173) bezeichneten Entitäten sollte eine Vergleichbarkeit zu Referenzdaten z.B. nationaler Karzinomregister ermöglicht werden.

2.7. CONFOUNDER

Folgende potentielle Einflussgrößen (Confounder) wurden berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Jahr der erstmaligen Insulin(analoga)-Behandlung
- Zugehörigkeit zu einer Landes-AOK
- Anzahl der Krankenhausaufenthalte während des Beobachtungszeitraumes
- Dauer der Krankenhausaufenthalte während des Beobachtungszeitraumes
- Begleitende ambulante Verordnungen zu Lasten der AOK

2.8. STATISTISCHE ANALYSE

Für Vergleiche von kategoriellen Variablen zwischen den Insulingruppen wurde ein χ^2 -Test benutzt. Varianzanalysen (ANOVA, F-Test) wurden eingesetzt für den Gruppenvergleich bei kontinuierlichen Kovariaten.

Überlebenskurven nach Kaplan-Meier wurden berechnet für Überlebenszeitanalysen bzw. „Time-to-event“-Daten. Teilnehmer, bei denen kein Ereignis während des Untersuchungszeitraumes auftrat, wurden zum Datum des Studienendes zensiert (vgl. Abschnitt 2.5). Zur Analyse der Zeit bis zur Diagnose einer malignen Neoplasie wurden Patienten, die vor der Diagnose einer malignen Neoplasie verstorben waren, mit ihrem Todeszeitpunkt zensiert.

Als Effektmaß wurden Hazard Ratios verwendet und anhand von Cox Proportional Hazard Regressionsmodellen berechnet. Ein multiples Cox-Regressionsmodell wurde zur Adjustierung potentieller Confounder eingesetzt. Von einem Cox-Modell ausgehend, welches alle gegebenen Confounder berücksichtigte, wurden mittels einer „Backward selection“-Prozedur bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0.01$ diejenigen Kovariaten identifiziert, die signifikant mit der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses assoziiert waren.

Die Skala (d.h. Linearität, log-Linearität etc.) für die kontinuierlichen Kovariaten wurde anhand einer graphischen Prozedur nach Hosmer und Lemeshow bestimmt³¹. Bei diesem Verfahren werden zunächst die kontinuierlichen Kovariaten basierend auf den Quartilen der Daten gruppiert und anschließend wird ein Cox-Modell angepasst. Die geschätzten

Regressionskoeffizienten für die Gruppen werden dann gegen die jeweiligen Gruppenmittelpunkte geplottet. Falls der Effekt der Kovariaten linear bzgl. des logarithmierten Hazard ist, stellt das diese Punkte verbindende Polygon eine nahezu gerade Linie dar.

Die Annahme der Proportionalität des Cox-Modells wurde graphisch geprüft durch Auftragung von $\log(-\log(\text{Überlebenszeit}))$ gegen $\log(\text{Überlebenszeit})$ und durch einen formalen Test auf Grundlage der Schönfeld Residuen⁴³. Ein stratifiziertes Cox-Modell wurde verwendet, falls die Annahme proportionaler Hazards verletzt war.

Mögliche Interaktionen zwischen den wesentlichen Kovariaten Insulingruppe, Geschlecht, Alter und Dosis wurden anhand einer „Backward selection“-Prozedur bestimmt, ausgehend von einem Cox-Modell, welches alle signifikanten Haupteffekte und Interaktions-Termen berücksichtigte.

Wegen des ausschließlich hypothesengenerierenden Charakters dieser Arbeit wurde keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen⁶.

Die statistischen Analysen wurden mit dem SAS Statistik-Paket, Version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC) durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1. PATIENTENFLUSS UND BASISCHARAKTERISTIKA

Insgesamt 127361 Teilnehmer wurden eingeschlossen. Nach Beginn einer Behandlung mit Humaninsulin oder Insulinanaloga standen sie durchschnittlich für 1,63 Jahre (Median 1,41 Jahre) unter Beobachtung. Abbildung 1 zeigt den Patientenfluss der vorliegenden Analyse. Die Basischarakteristika der Untersuchungsgruppen sind in Tabelle 4 dargestellt.

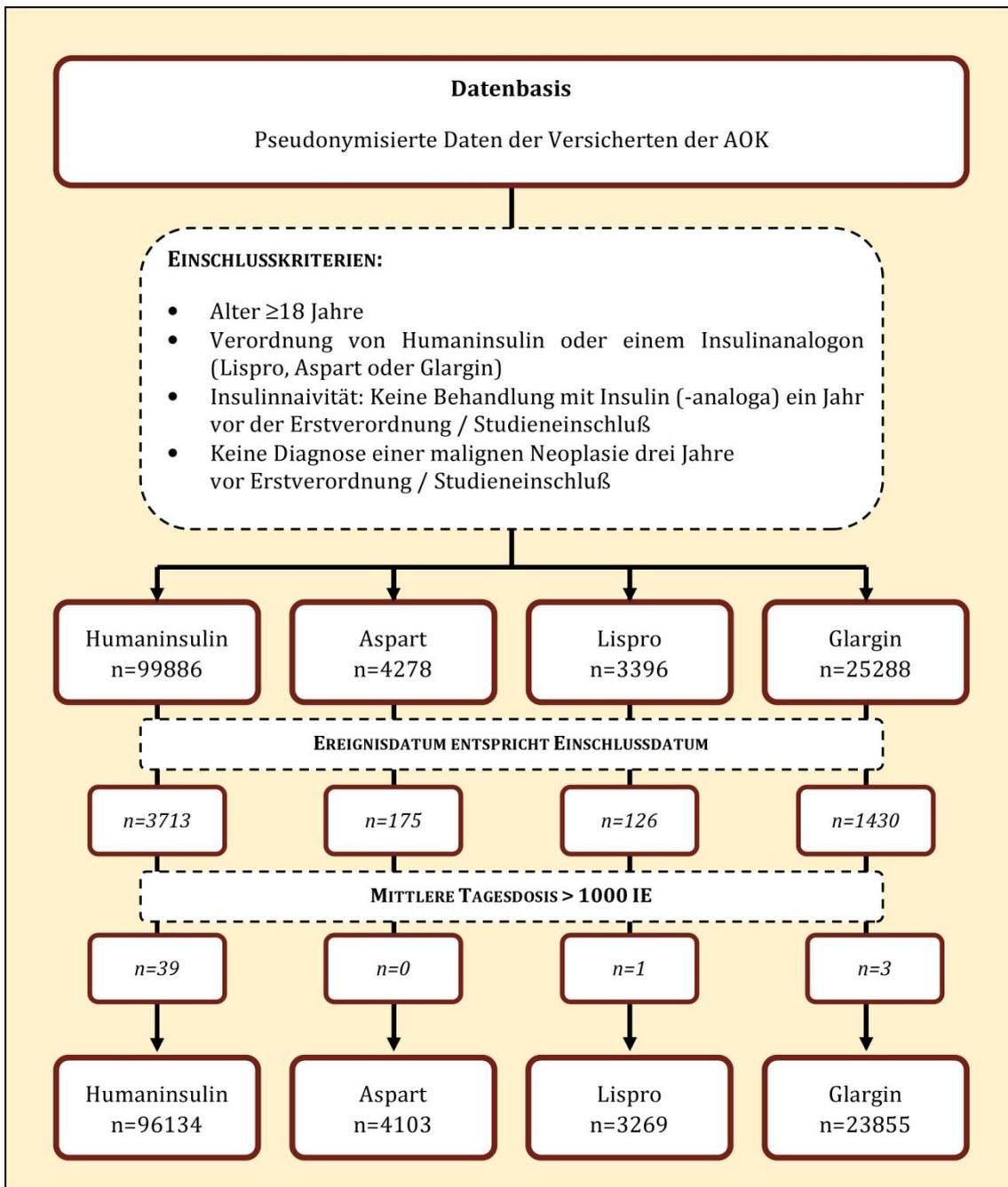


Abbildung 1: Patientenfluss

Tabelle 4: Basischarakteristika von 127361 analysierten Teilnehmern aus der AOK-Datenbank

	Humaninsulin	Aspart	Lispro	Glargin	P-Wert ^a
Patientenzahl	96134	4103	3269	23855	
Zeit unter Beobachtung (Maligne Neoplasien) [Tage]	620,9 (434,2)	526,7 (348,3)	766,9 (484,6)	478,5 (352,8)	<0,0001
Zeit unter Beobachtung (Mortalität) [Tage]	636,3 (435,8)	535,5 (348,4)	782,1 (481,8)	486,9 (354,2)	<0,0001
Alter [Jahre]	69,6 (13,1)	66,2 (13,2)	66,8 (13,4)	69,5 (11,6)	<0,0001
Geschlecht (männlich / weiblich) [%]	41,2 / 58,8	47,5 / 52,5	47,6 / 52,4	44,2 / 55,8	<0,0001
<u>Krankenhausaufenthalte [%]:</u>					<0,0001
0	35,3	44,3	35,7	48,2	
1-2	41,3	37,7	42,4	35,6	
>2	23,4	18,0	21,9	16,2	
Krankenhausverweildauer [Tage]	22,6 (35,6)	15,0 (26,0)	20,9 (34,2)	13,8 (25,4)	<0,0001
<u>Bundesland / AOK-Region [%]:</u>					<0,0001
Bayern	8,8	12,5	8,8	19,9	
Berlin	8,1	7,6	5,6	4,9	
Brandenburg	10,2	7,0	12,1	7,1	
Bremen	1,6	1,3	1,6	1,1	
Hamburg	2,6	2,1	1,6	1,6	
Hessen	13,4	14,2	17,5	12,2	
Mecklenburg-Vorpommern	7,3	6,9	4,1	7,7	
Niedersachsen	8,2	8,6	9,2	7,7	
Rheinland	8,5	10,3	7,5	11,0	
Saarland	2,8	2,4	2,7	3,8	
Sachsen-Anhalt	7,1	11,4	7,6	9,1	
Schleswig-Holstein	6,1	3,1	5,3	3,9	
Westfalen-Lippe	15,3	12,5	16,5	10,2	
<u>Beginn einer Therapie mit Insulin oder Insulinanaloga [%]:</u>					<0,0001
2001	16,4	4,2	30,2	5,3	
2002	18,1	13,8	18,6	10,4	
2003	26,2	33,2	22,6	28,0	
2004	27,4	34,9	19,9	38,1	
2005 (Januar bis 30. Juni)	11,8	14,0	8,7	18,2	
<u>Begleitmedikation [%]:^b</u>					
ACE-Hemmer	64,9	64,7	61,5	66,4	<0,0001
Anästhetika	1,1	0,8	0,7	1,2	0,03
Analgetika	45,8	46,8	39,3	44,9	<0,0001
Antiallergika	8,2	8,8	7,7	8,0	0,22
Antiarrhythmika	2,1	1,8	1,7	1,7	0,004
Antibiotika	51,1	55,5	45,3	53,2	<0,0001
Antidota	0,1	0,1	0,2	0,1	0,08
Antiepileptika	5,4	5,2	5,0	5,1	0,41
Antihypertensiva	10,0	10,9	9,3	10,0	0,16
Antirheumatika	58,7	65,6	53,9	64,1	<0,0001
Antitussiva	35,3	38,9	32,8	38,3	<0,0001
Beta-Blocker	44,2	44,6	41,7	44,5	0,03
Bronchospasmolytika	18,1	19,7	17,7	17,0	<0,0001
Calcium-Antagonisten	34,5	32,4	31,2	33,7	<0,0001

Corticosteroide	14,2	15,7	12,9	12,1	<0,0001
Dermatologika	44,5	46,8	38,2	45,9	<0,0001
Diuretika	51,2	46,9	44,1	45,9	<0,0001
Gichtmittel	17,4	18,6	17,2	18,7	0,20
Gynäkologika	6,6	6,7	5,1	5,6	<0,0001
Hämatologika	52,1	48,2	47,4	48,0	<0,0001
Immunmodulierende Mittel	1,9	2,1	1,9	1,4	<0,0001
Kardiaka	28,7	22,2	22,8	25,3	<0,0001
Koronarmittel	28,8	25,2	25,6	26,7	<0,0001
Lebertherapeutika	2,5	2,8	2,4	2,3	0,22
Lipidsenker	28,5	32,3	29,8	31,5	<0,0001
Magen-Darm-Mittel	51,0	51,0	47,5	48,1	<0,0001
Nebenschilddrüsen-Mittel	2,2	2,1	1,7	2,0	0,17
Parasympathikomimetika	0,3	0,5	0,2	0,3	0,21
Anti-Parkinson-Mittel	4,4	3,6	3,0	3,9	<0,0001
Psychopharmaka	36,5	33,1	31,2	34,0	<0,0001
Schilddrüsen-Mittel	15,1	14,6	14,0	15,6	0,04
Sexualhormone	9,7	10,7	9,2	10,1	0,06
Urologika	13,5	13,8	12,7	14,5	0,0001
Vitamine	12,5	12,8	12,7	12,6	0,93
Zytostatika (verordnet für nichtmaligne Erkrankungen)	1,6	1,5	1,2	1,6	0,27

Angaben sind Mittelwerte (Standardabweichung) oder Prozentangaben

^a F Test für kontinuierliche Variablen, χ^2 Test für Prozentangaben

^b Anteile der Patienten mit mindestens einer dokumentierten ambulanten Verordnung im Jahr vor Studieneinschluss gemäß der deutschen Version des ATC-Klassifizierungscodes²⁶.

3.2. NICHTADJUSTIERTE ERGEBNISSE

3.2.1. ROHE RATEN

Insgesamt trat im Verlauf der Untersuchung bei 3,95% der Teilnehmer eine Neoplasie auf und 17,93% verstarben. Unter Behandlung mit Humaninsulin trat bei 4,25% der analysierten Patienten eine bösartige Neubildung auf, unter Aspart bei 3,1%, unter Lispro bei 4,5% und unter Glargin bei 2,8% der Patienten. Die entsprechenden Anteile für die Mortalität waren 19,9% (Humaninsulin), 11,1% (Aspart), 17,7% (Lispro) und 11,3% (Glargin).

Die jährliche Inzidenzrate für eine Neoplasie betrug in der Gesamtpopulation 2421 je 100000 Personen.

Die jährliche Mortalitätsrate betrug in der Gesamtpopulation 10748 je 100000 Personen.

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse vor Adjustierung für die vorgesehenen Confounder jeweils für die Gesamtpopulation und die Untersuchungspopulationen.

Tabelle 5: Nichtadjustierte Ergebnisse, Gesamtpopulation

Gesamtpopulation							
	Teilnehmeranzahl	Zeit unter Risiko Neoplasie [Jahre]	Zeit unter Risiko Tod [Jahre]	Neoplasie im Verlauf [n (%)]	Todesfälle [n (%)]	Jährliche Inzidenzrate Neoplasie pro 100000	Jährliche Inzidenzrate Tod pro 100000
Gesamt	127361	207604	212433,92	5026 (3,95)	22832 (17,93)	2421	10748
Humaninsulin	96134	163541	167590,45	4083 (4,25)	19093 (19,86)	2497	11393
Aspart	4103	5920,6	6020,04	128 (3,12)	455 (11,09)	2162	7558
Lispro	3269	6868,44	7004,4	146 (4,47)	580 (17,74)	2126	8281
Glargin	23855	31274,7	31819,02	669 (2,80)	2704 (11,34)	2139	8498

Die Kaplan-Meier-Schätzer für die Diagnose einer malignen Neoplasie innerhalb eines Zeitraumes von 3 Jahren betragen für Humaninsulin 7,2% (Standardfehler: 0,1%), für Aspart 6,2% (0,7%), für Lispro 5,8% (0,5%) und für Glargin 6,2% (0,3%). Die

entsprechenden Werte für die Gesamtsterblichkeit waren für Humaninsulin 23,6% (0,2%), für Aspart 16,1% (1,1%), für Lispro 18,6% (0,8%) und für Glargin 17,1% (0,5%).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellt.

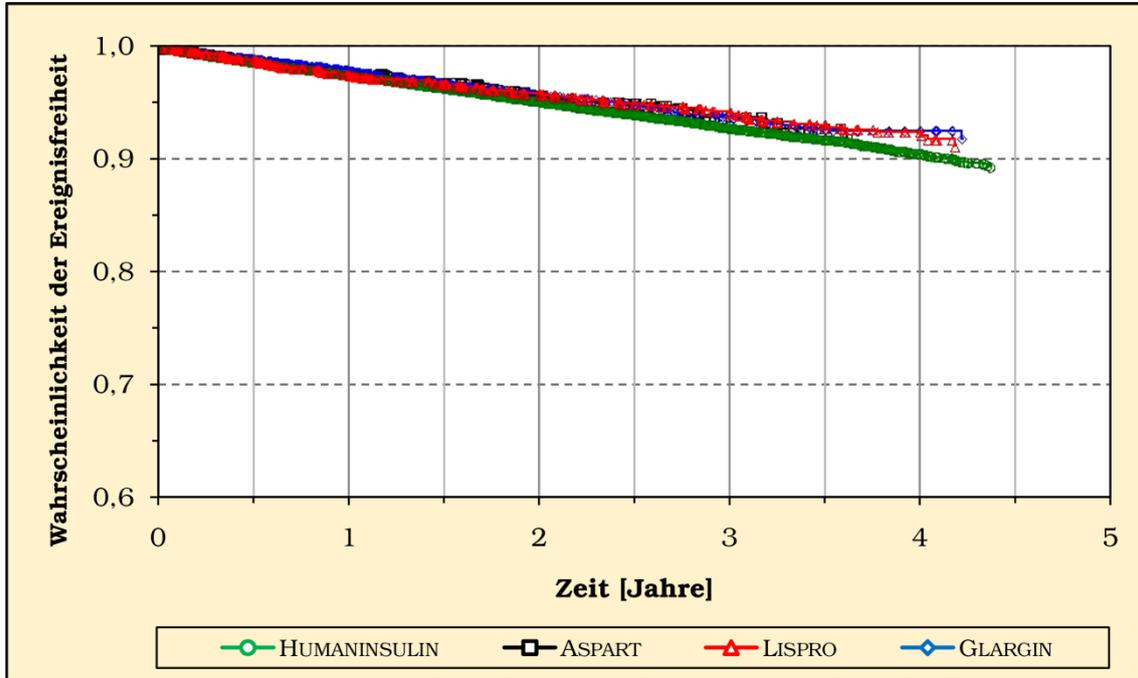


Abbildung 2: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier. Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit: Diagnose einer malignen Neoplasie.

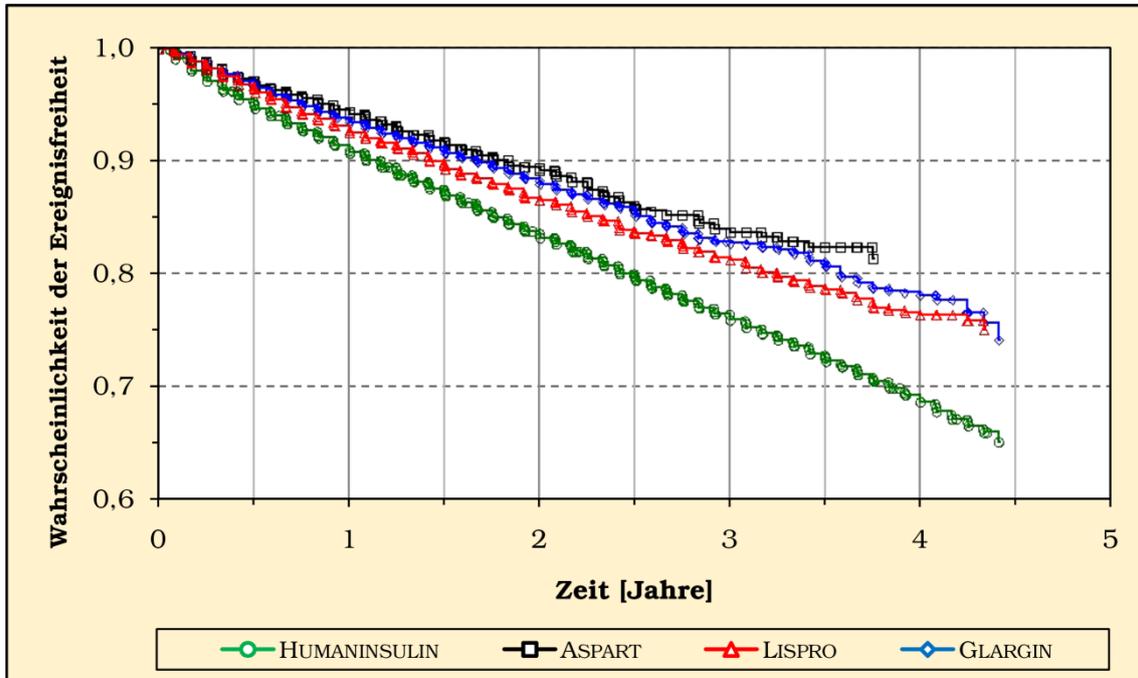


Abbildung 3: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier. Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit: Tod.

3.2.2. PLAUSIBILITÄTSPRÜFUNG

Die jährliche Inzidenzrate für maligne Neoplasien wurde im Sinne einer Plausibilitätsprüfung mit nationalen Registerdaten verglichen. Hierzu wurde eine selektive Abfrage online zugänglicher Datenbanken von Krebsregistern durchgeführt: Krebsregister des Saarlandes⁴⁷, von Hamburg⁴⁵, Nordrhein-Westfalen (Regierungsbezirk Münster)⁴⁶, Schleswig-Holstein⁴⁸ und Bremen⁴⁴.

Der Vergleich mit den Registerdaten erfolgte entsprechend den vorgegebenen Alterskategorien der Abfragemasken der Krebsregisterdatenbanken für die Altersgruppe der über 65-Jährigen. Diese Altersgruppe repräsentiert 70% aller Studienteilnehmer, auf die 81% der Neoplasiediagnosen und 90% der beobachteten Todesfälle entfallen.

Eine Übersicht der entsprechenden nichtadjustierten Ergebnisse zur Untergruppe der über 65-Jährigen Teilnehmer in der untersuchten Studienpopulation gibt Tabelle 6.

Tabelle 6: Nichtadjustierte Ergebnisse, Subgruppe der Teilnehmer 65 Jahre und älter

Subgruppe Teilnehmer \geq 65 Jahre							
	Teilnehmeranzahl	Zeit unter Risiko Neoplasie [Jahre]	Zeit unter Risiko Tod [Jahre]	Neoplasie im Verlauf [n (%)]	Todesfälle im Verlauf [n (%)]	Jährliche Inzidenzrate Neoplasie pro 100000	Jährliche Inzidenzrate Tod pro 100000
<u>Beide Geschlechter</u>							
Gesamt	88732	141780,4	145692,95	4068 (4,58)	20454 (23,05)	2869	14039
Humaninsulin	67633	113033,2	116351,58	3342 (4,94)	17160 (25,37)	2957	14748
Aspart	2456	3355,19	3422,44	89 (3,62)	384 (15,64)	2653	11220
Lispro	2049	4264,64	4364,28	110 (5,37)	493 (24,06)	2579	11296
Glargin	16594	21127,37	21554,64	527 (3,18)	2417 (14,57)	2494	11213
<u>Frauen</u>							
Gesamt	56176	91670,52	93967,64	2268 (4,04)	13121 (23,36)	2474	13963
Humaninsulin	43147	73709,15	75668,74	1878 (4,35)	11126 (25,79)	2548	14704
Aspart	1489	2080,21	2115,73	43 (2,89)	229 (15,38)	2067	10824
Lispro	1210	2611,71	2654,07	49 (4,05)	270 (22,31)	1876	10173
Glargin	10330	13269,45	13529,1	298 (2,88)	1496 (14,48)	2246	11058

Männer							
Gesamt	32556	50109,87	51725,31	1800 (5,53)	7333 (22,52)	3592	14177
Humaninsulin	24486	39324,04	40682,84	1464 (5,98)	6034 (24,64)	3723	14832
Aspart	967	1274,98	1306,71	46 (4,76)	155 (16,03)	3608	11862
Lispro	839	1652,93	1710,21	61 (7,27)	223 (26,58)	3690	13039
Glargin	6264	7857,91	8025,55	229 (3,66)	921 (14,70)	2914	11476

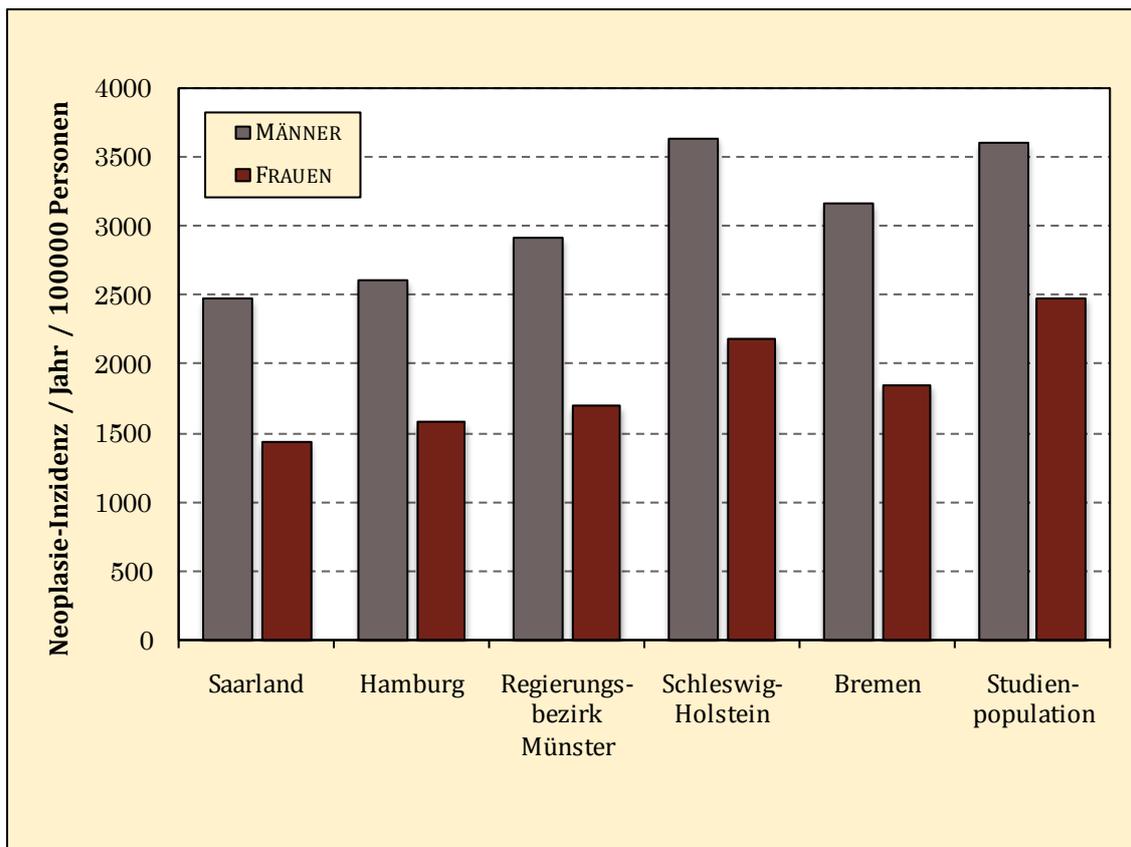


Abbildung 4: Vergleichende Darstellung von Daten aus deutschen Krebsregistern und den Ergebnissen der untersuchten Studienpopulation zur Inzidenz bösartiger Neubildungen bei über 65-Jährigen. Erhebungszeitraum und berücksichtigte ICD-Codes, je nach Register: Saarland (2000 bis 2005, ICD-9 140-208), Hamburg (2000 bis 2004, ICD-10 C00-C96), Regierungsbezirk Münster (2000 bis 2004, ICD-10 C00-C96), Schleswig-Holstein (2000 bis 2004, ICD-10 C00-C96), Bremen (2000 bis 2004, ICD-10 C00-C97), Studienpopulation (2000 bis 2005, ICD-10 C00-C97 u. D00-D09). In der Studienpopulation entfielen ca. 99% der Neoplasiediagnosen auf die ICD-10-Codes C00-C96

Wie Abbildung 4 illustriert, liegen die ermittelten Daten zur Neoplasie-Inzidenz der Studienpopulation mit den Daten der Krebsregister der entsprechenden Altersgruppe in einer vergleichbaren Größenordnung.

In Abbildung 5 sind die Häufigkeitsanteile der jeweiligen Tumorentitäten für beide Geschlechter dargestellt.

In Abbildung 6 und Abbildung 7 sind die geschlechtsstratifizierten Daten illustriert.

Unter „Sonstige Lokalisationen“ wurden folgende Kategorien zusammengefasst: "Lippe, Mundhöhle und Pharynx", "Auge, Gehirn und sonstige Teile des Zentralnervensystems", "In-situ-Neubildungen", "Mesotheliales Gewebe und Weichteilgewebe", "Schilddrüse und sonstige endokrine Drüsen", "Knochen und Gelenkknorpel", "Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen". Die maligne Neoplasie der männlichen Brust ist in Abbildung 7 unter „Sonstiges“ subsummiert. Vereinfachend sind Mehrfachdiagnosen in dieser Darstellung nicht berücksichtigt. Die jeweilige Kodierung nach ICD-10 ist Tabelle 3 zu entnehmen. Sämtliche Neudiagnosen maligner Neoplasien lagen gemäß ICD-10 verschlüsselt vor.

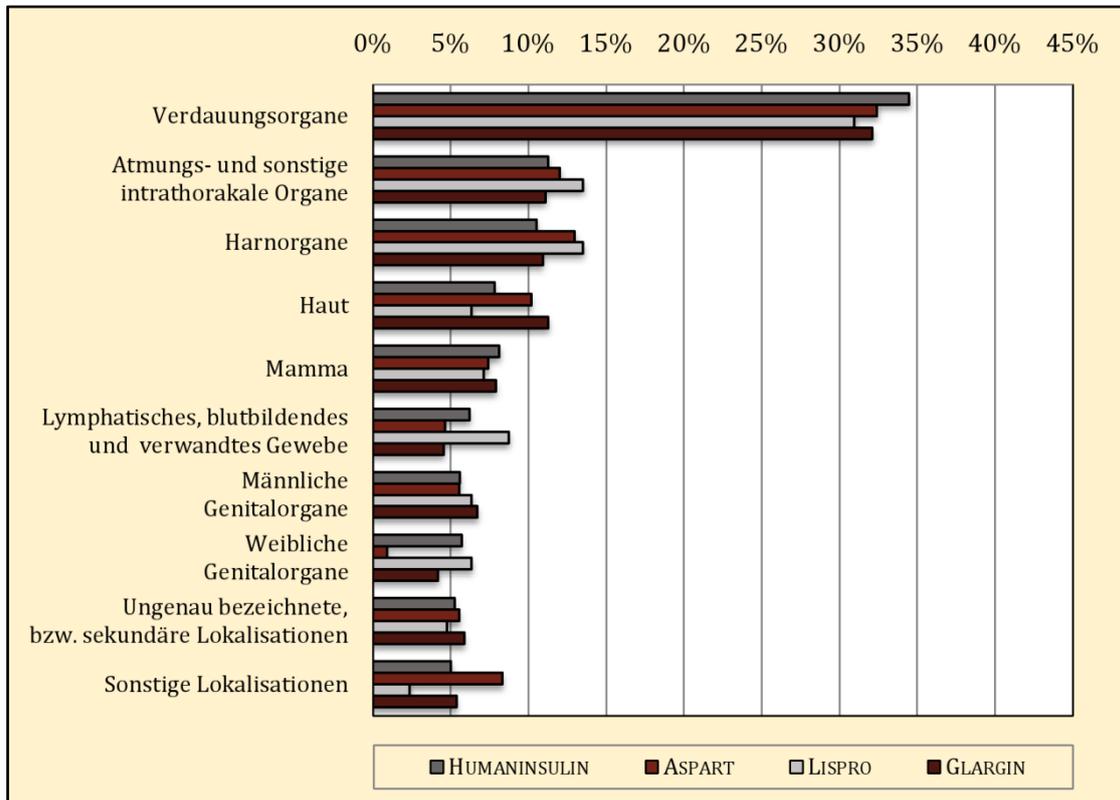


Abbildung 5: Relative Häufigkeitsanteile der jeweiligen Tumorkategorien. Beide Geschlechter.

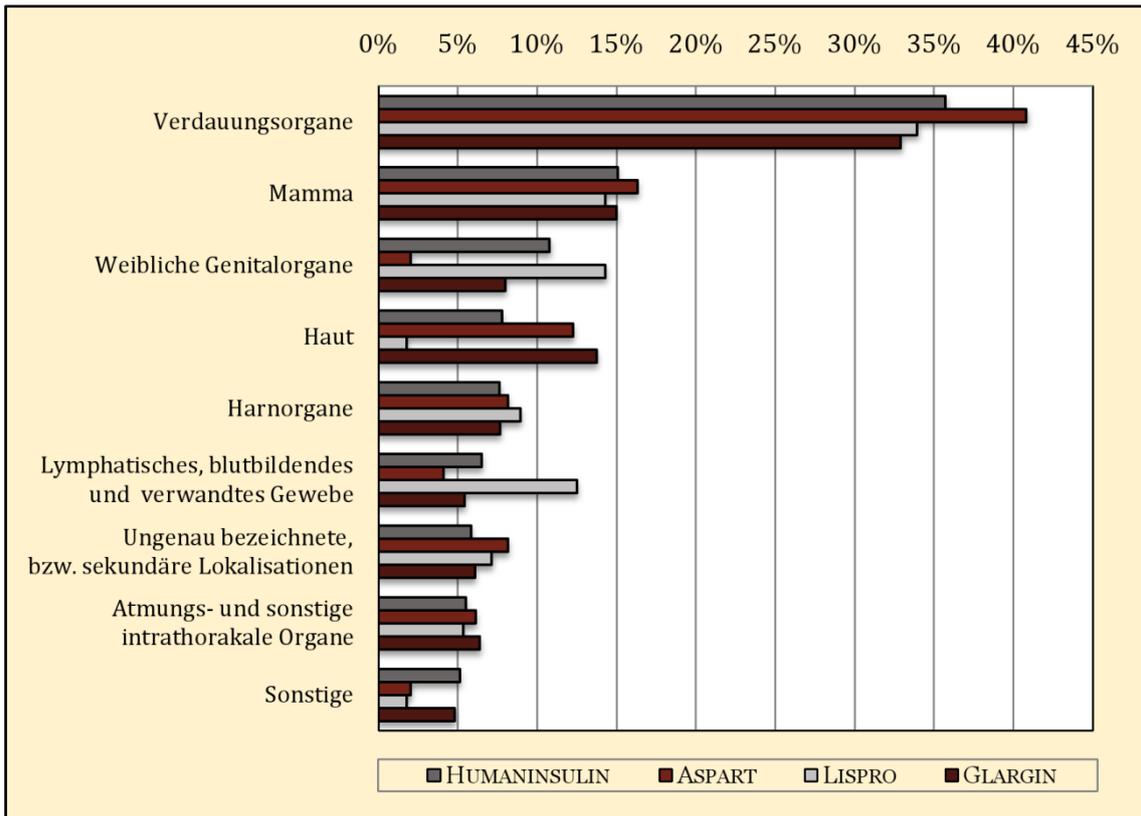


Abbildung 6: Relative Häufigkeitsanteile der jeweiligen Tumorkategorien. Frauen.

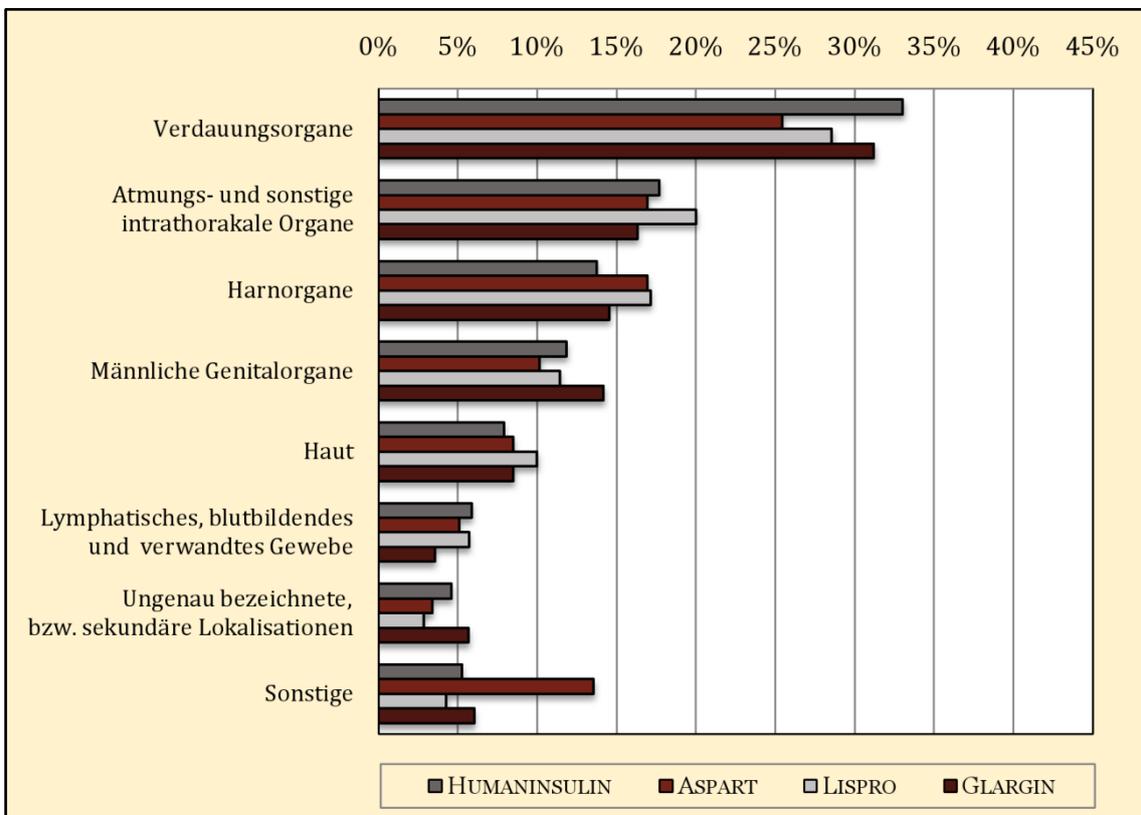


Abbildung 7: Relative Häufigkeit der jeweiligen Tumorkategorien. Männer.

Im Folgenden werden kurz die vorliegenden Ergebnisse den aktuellen Schätzungen der prozentualen Anteile ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2004 durch die Dachdokumentation Krebs im Robert Koch-Institut gegenübergestellt⁶⁵. Es muss beachtet werden, dass die zum Vergleich herangezogenen Tumorlokalisationen nicht vollständig übereinstimmen mit den in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Kategorien gemäß ICD-10.

In der vorliegenden Untersuchung ist die häufigste Tumorlokalisation bei beiden Geschlechtern der Verdauungstrakt (ca. 30% bis 35%). Die Kombination der in der Schätzung des RKI präsentierten Angaben für die Lokalisationen Speiseröhre, Magen, Darm und Bauchspeicheldrüse ergibt einen Anteil von ca. 25%*.

Die in dieser Untersuchung beobachteten Anteile von ca. 17,5% für die zweithäufigste Tumorkategorie beim Mann, die bösartigen Neubildungen der Lunge, sind vergleichbar mit dem angegebenen Anteil der Dachdokumentation Krebs von 14%. Gleiches gilt für die Frauen: 5-6% im Vergleich zur Schätzung des RKI mit 6%. Die Anteile für bösartige Neoplasien der weiblichen Brust als zweithäufigster Tumorentität der Frau liegen in der vorliegenden Untersuchung hingegen mit ca. 15% niedriger als in der Schätzung des RKI mit 26%†.

Als dritthäufigste Tumorkategorie des Mannes folgen in der vorliegenden Untersuchung Neoplasien der Harnorgane mit ca. 15%, vergleichbar mit der Schätzung des RKI (14%). An vierter Stelle folgt in der vorliegenden Untersuchung die Kategorie „Männliche Genitalorgane“ mit ca. 12,5%. Die Kombination der in der Schätzung des RKI präsentierten Angaben für die Lokalisationen Prostata und Hoden ergeben 27,5%‡.

Auf dem dritten und vierten Rang bei den Frauen liegen in dieser Erhebung die Kategorien „weibliche Genitalorgane“ und „Haut“, mit Anteilen in beiden Kategorien je nach

* Die Lokalisationen Leber und Gallenwege sind in diesem Anteil nicht berücksichtigt, jedoch in der auf ICD-10 basierenden Einteilung der vorliegenden Untersuchung.

† Es ist die Methodik der RKI-Schätzung zu beachten, in welcher eine Projektion vermehrter Brustkrebsdiagnosen infolge der Einführung des Mammographie-Screenings berücksichtigt wurde und daher die Schätzung im Vergleich zu den Vorjahresergebnissen höher angesetzt wurde.

‡ Auch in diesem Fall ist die Methodik der RKI-Schätzung zu beachten, denn es wurde eine Projektion vermehrter Prostatakrebsdiagnosen infolge des Bluttests auf Prostata-Spezifisches-Antigen vorgenommen. Ferner ist beim Vergleich dieser Anteile zu beachten, dass Nebenhodenerkrankungen auf Seiten der RKI-Schätzung nicht berücksichtigt sind.

Untersuchungsgruppe zwischen 2% und 14%. Die zugehörigen Schätzungen der Dachdokumentation Krebs liegen mit 4,1% (Malignes Melanom) bzw. 13,5% (Cervix uteri, Uterus, Ovarien) ebenfalls in dieser Größenordnung.

Insgesamt scheinen die Ergebnisse für die jeweiligen in dieser Untersuchung aufgetretenen Tumorentitäten plausibel. Es fallen allerdings in der hier untersuchten Population niedrigere Anteile von malignen Neoplasien der weiblichen Brust sowie niedrigere Anteile in der Kategorie „Männliche Genitalorgane“ auf.

Neben den Daten zum primären Endpunkt sollen auch die beobachteten Daten zum sekundären Endpunkt Mortalität in der Untersuchungspopulation mit den Daten der Allgemeinbevölkerung verglichen werden. Da keine Altersstandardisierung im Rahmen dieser Plausibilitätsprüfung erfolgte, wird der Vergleich der rohen Mortalitätsraten auf die Altersgruppe der über 65-Jährigen beschränkt, um so altersstrukturbedingte Verzerrungen zu mindern. In dieser Altersgruppe betrug die jährliche Mortalitätsrate pro 100000 für beide Geschlechter 14039, für Frauen 13963 und für Männer 14177 (Tabelle 6). In Deutschland im Jahr 2006 waren die entsprechenden Werte für die Allgemeinbevölkerung 4229,4 (beide Geschlechter), 4124,0 (Frauen) und 4377,9 (Männer)[§]. Die rohen Mortalitätsraten der Untersuchungspopulation lagen also um den Faktor 3,32 (beide Geschlechter), 3,4 (Frauen) bzw. 3,24 (Männer) über denjenigen der Allgemeinbevölkerung.

Im Vergleich zur Bevölkerung ohne Diabetes mellitus ist eine um den Faktor 1,5 bis 2 gesteigerte Mortalität für Patienten mit Diabetes mellitus in dieser Altersklasse bekannt^{17;27;50;59;66;76}. Die Patienten der Studienpopulation sind aufgrund der Insulinbehandlung in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium mit einem zusätzlich erhöhten Mortalitätsrisiko, denn sowohl die Dauer einer Diabeteserkrankung als auch eine Insulinbehandlung stellen zusätzliche Risikofaktoren für die Mortalität dar^{12;17;50;59}. Dementsprechend wurde in einer Studie mit Diabetikern über 65 Jahren und Behandlung mit Insulin im Vergleich zu Nichtdiabetikern ein um den Faktor 2,8 erhöhtes Mortalitätsrisiko beobachtet⁵⁰.

Es ergeben sich also weder für die Daten zu malignen Neoplasien noch für die Mortalitätsdaten Hinweise, welche Zweifel an der Plausibilität der beobachteten Ergebnisse aufwerfen.

[§] Angaben für Deutschland im Jahr 2006, ohne Standardisierung, ICD-10: A00-T98 Alle Krankheiten und Folgen äußerer Ursachen³³.

3.2.3. VERORDNETE DOSIERUNGEN

Der Mittelwert (\pm SD) der mittleren DDD bis zur Diagnose einer malignen Neoplasie bzw. bis zum Tod betrug in den Behandlungsgruppen: Humaninsulin $1,10 \pm 0,94$ bzw. $1,06 \pm 0,83$; Aspart $0,97 \pm 0,84$ bzw. $0,94 \pm 0,68$; Lispro $0,90 \pm 0,82$ bzw. $0,88 \pm 0,72$; Glargin $0,65 \pm 0,56$ bzw. $0,63 \pm 0,45$ (ANOVA: $P < 0,0001$ bzw. ANOVA: $P < 0,0001$).

95% der mit Glargin behandelten Patienten hatten eine mittlere DDD niedriger als 1,48. Im Falle von Aspart betrug das 95%-Quantil 2,46, bei Lispro 2,29 und 2,50 bei Humaninsulin.

Die entsprechenden Werte veranschaulicht Abbildung 8.

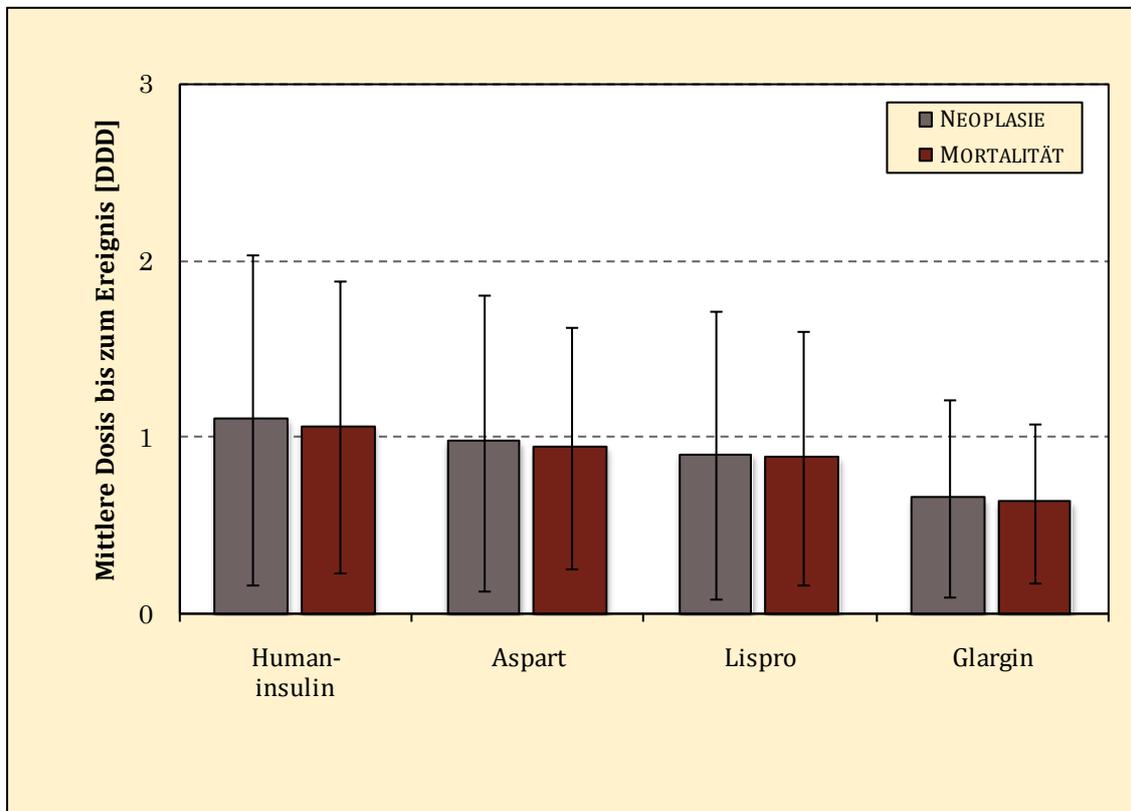


Abbildung 8: Dosierungen in den Behandlungsgruppen bis zum Erreichen des jeweiligen Endpunktes. Mittelwerte \pm SD

3.3. ADJUSTIERTE ANALYSE

3.3.1. MODELLBILDUNG

In der „Backward selection“-Prozedur führten veränderte Signifikanzlevel ($\alpha=0,05$ oder $\alpha=0,15$) zu im Wesentlichen gleichen Ergebnissen für die Parameterschätzer der Behandlungsgruppen wie unter Verwendung des $\alpha=0,01$ Signifikanzniveaus.

Die für kontinuierliche Kovariaten bestimmte Skala wies auf eine lineare Assoziation aller verwendeten Kovariaten hin, weswegen im finalen Modell alle Kovariaten als lineare Faktoren in das Modell gingen. In graphischen Prüfungen fiel eine Verletzung der Proportionalitätsannahme des Hazard-Modells auf im Falle des Faktors „Dosis“, und zwar für beide Endpunkte. Daher wurde ein nach Dosierungen stratifiziertes Modell gewählt, wobei die Quantilen der Dosis die jeweiligen Strata bildeten. Dieses Modell führte allerdings zu im Wesentlichen gleichen Hazard Ratios der Insulingruppen wie das unstratifizierte Cox-Modell.

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse des finalen multiplen Modells für den primären Endpunkt Maligne Neoplasie zusammengefasst, welche die mittels der „Backward selection“-Prozedur identifizierten signifikanten Interaktionen sowie die Interaktionen von Dosis und Insulinanalogon berücksichtigen.

Die entsprechenden Ergebnisse für den sekundären Endpunkt Gesamtmortalität zeigt Tabelle 8.

Tabelle 7: Ergebnisparameter des finalen Cox-Regressions-Modells - Maligne Neoplasie (Referenzgruppe: Humaninsulin)

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	P-Wert
Aspart	-0,0214	0,0999	0,83
Lispro	0,0080	0,1017	0,94
Glargin	0,0187	0,0459	0,68
Weibliches Geschlecht	0,2149	0,1995	0,28
Alter [Jahre]	0,0367	0,0023	<0,0001
Krankenhausverweildauer [Tage]	0,0011	0,0003	0,0005
Insulindosis [Mittlere DDD]	0,1516	0,0577	<0,0001
Bundesland Sachsen-Anhalt	0,1657	0,0539	0,002
ACE-Hemmer	-0,1431	0,0297	0,01
Antiarrhythmika	0,2326	0,0923	0,0003
Corticosteroide	0,1535	0,0420	<0,0001
Nebenschilddrüsen-Mittel	0,2947	0,0945	0,002
Zytostatika (verordnet für nichtmaligne Erkrankungen)	0,8639	0,0728	<0,0001
<i>Interaktions-Terme:</i>			
Weibliches Geschlecht × Alter	-0,0095	0,0027	0,0005
Weibliches Geschlecht × Dosis	0,0391	0,0135	0,0039
Alter × Dosis	0,0046	0,0008	<0,0001
Aspart × Dosis	0,0434	0,0286	0,13
Lispro × Dosis	-0,0186	0,0507	0,71
Glargin × Dosis	0,1855	0,0193	<0,0001

Tabelle 8: Ergebnisparameter des finalen Cox-Regressions-Modells - Gesamtmortalität (Referenzgruppe: Humaninsulin)

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	P-Wert
Aspart	-0,0981	0,1013	0,33
Lispro	-0,0309	0,0801	0,70
Glargin	-1,4436	0,1956	<0,0001
Weibliches Geschlecht	-1,8722	0,1279	<0,0001
Alter [Jahre]	0,0424	0,0017	<0,0001
Krankenhausaufenthalte	0,0419	0,0022	<0,0001
Krankenhausverweildauer [Tage]	0,0026	0,0001	<0,0001
Insulindosis [Mittlere DDD]	-1,0607	0,0916	<0,0001
Bundesland Bayern	-0,1282	0,0327	<0,0001
<i>Beginn einer Therapie mit Insulin oder Insulinanaloga:</i>			
2002	-0,1248	0,0210	<0,0001
2003	-0,1862	0,0228	<0,0001
2004	-0,0968	0,0269	0,0003
<i>Begleitmedikation:</i>			
ACE-Hemmer	-0,0904	0,0170	<0,0001
Analgetika	0,0774	0,0164	<0,0001
Antiarrhythmika	0,2644	0,0442	<0,0001
Antibiotika	0,0500	0,0164	0,0023
Antiepileptika	0,1248	0,0314	<0,0001

Antirheumatika	-0,2510	0,0162	<0,0001
Beta-Blocker	-0,0629	0,0163	0,0001
Bronchospasmolytika	0,1023	0,0200	<0,0001
Calcium-Antagonisten	-0,0469	0,0158	0,0029
Corticosteroide	0,1862	0,0221	<0,0001
Dermatologika	0,1657	0,0160	<0,0001
Diuretika	0,4180	0,0179	<0,0001
Gichtmittel	0,0724	0,0194	0,0002
Gynäkologika	-0,1218	0,0444	0,0061
Hämatologika	0,1886	0,0167	<0,0001
Kardiaka	0,1095	0,0162	<0,0001
Lipidsenker	-0,2692	0,0197	<0,0001
Magen-Darm-Mittel	0,2217	0,0165	<0,0001
Anti-Parkinson-Mittel	0,1211	0,0308	<0,0001
Psychopharmakologika	0,2149	0,0161	<0,0001
Geschlechtshormone	-0,3490	0,0381	<0,0001
Urologika	-0,1076	0,0219	<0,0001
Zytostatika (verordnet für nichtmaligne Erkrankungen)	0,1498	0,0511	0,0034
<i>Interaktions-Terme:</i>			
Weibliches Geschlecht × Alter	0,0190	0,0017	<0,0001
Alter × Dosis	0,0173	0,0012	<0,0001
Aspart × Dosis	-0,0197	0,1001	0,84
Lispro × Dosis	-0,0248	0,0764	0,75
Glargin × Dosis	0,4549	0,0548	<0,0001
Glargin × Alter	0,0146	0,0024	<0,0001

3.3.2. DOSIS-WIRKUNGS-BEZIEHUNG

Es fiel eine positive Korrelation zwischen der mittleren Tagesdosis und der Auftretenswahrscheinlichkeit der beiden Endpunkte auf: Je höher die tägliche Dosis Humaninsulin oder Insulinanalogon war, desto höher war das Risiko für die Diagnose einer malignen Neoplasie bzw. das Sterberisiko.

Diese Dosis-Wirkungsbeziehung wurde auf Grundlage des finalen Cox-Modells wie folgt untersucht: Das absolute Risiko für das Auftreten eines Ereignisses innerhalb von drei Jahren wurde als Funktion der mittleren täglichen Insulindosis unter der jeweiligen Behandlung berechnet. Da das absolute Ereignisrisiko jedoch vom gewählten Zeitpunkt und von den jeweiligen Kovariaten abhängt, wurden diese Parameter konstant gehalten.

Diese Dosis-Risiko-Funktion zeigt Abbildung 9 für den primären Endpunkt maligne Neoplasie am Modellbeispiel einer 70-jährigen Frau ohne Begleitmedikation und ohne Krankenhausaufenthalte sowie Abbildung 10 entsprechend für den sekundären Endpunkt Mortalität.

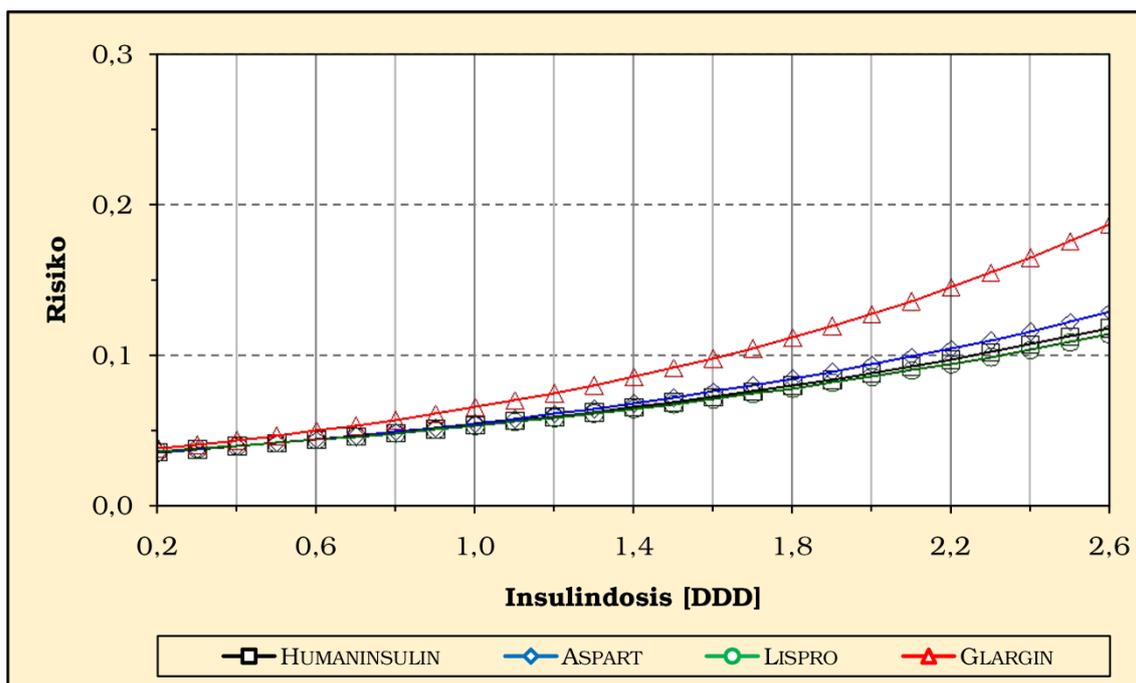


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen dem Risiko für eine maligne Neoplasie innerhalb von drei Jahren und der mittleren täglichen Behandlungsdosis (definierte Tagesdosis, DDD). Da dieses Risiko von den Kovariaten abhängig ist, wurden sie hier folgendermaßen fixiert: Geschlecht: weiblich; Alter: 70 Jahre; keine Begleitbehandlung; keine Krankenhausaufenthalte.

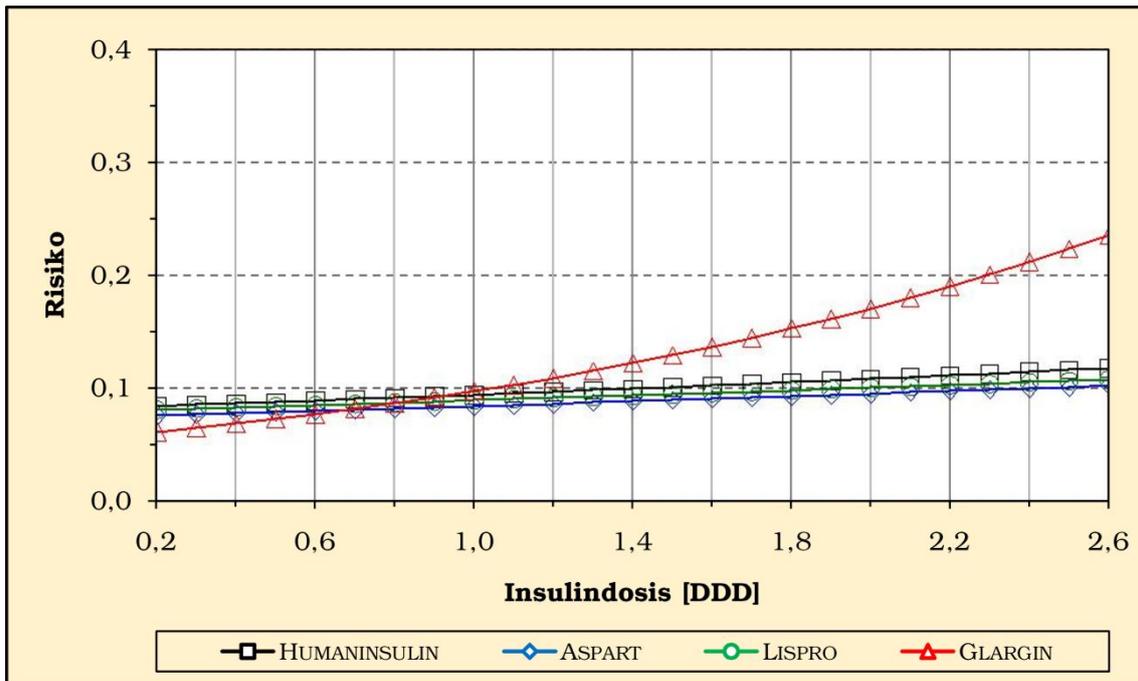


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen dem Sterberisiko innerhalb von drei Jahren und der mittleren täglichen Behandlungsdosis (definierte Tagesdosis, DDD). Prozedere und Parameter wie in Abbildung 9 zuvor.

Die Verwendung von anderen Werten für die Kovariaten verändert zwar das Niveau des absoluten Risikos, jedoch bleibt die allgemeine Form der Risikokurve unverändert. Dies demonstrieren exemplarisch Abbildung 11 und Abbildung 12, in denen diese Dosisabhängigkeit für einen 70-jährigen Mann für jeweils beide Endpunkte dargestellt ist.

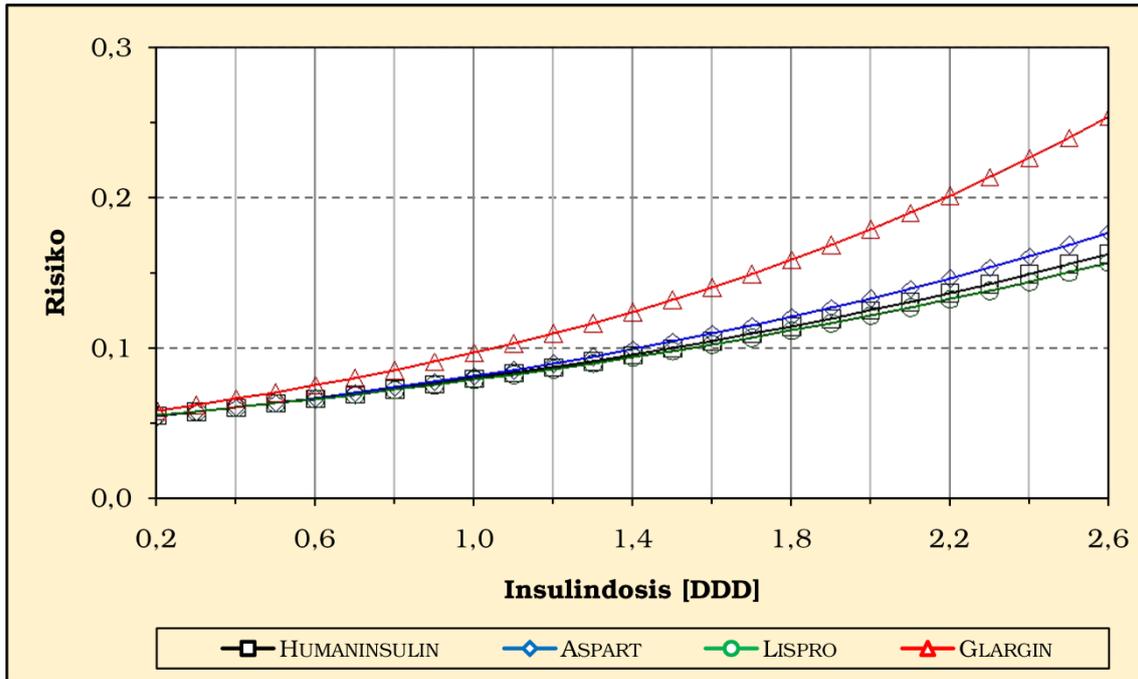


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen dem Risiko für eine maligne Neoplasie innerhalb von drei Jahren und der mittleren täglichen Behandlungsdosis (definierte Tagesdosis, DDD). Da dieses Risiko von den Kovariaten abhängig ist, wurden sie hier folgendermaßen fixiert: Geschlecht: männlich; Alter: 70 Jahre; keine Begleitbehandlung; keine Krankenhausaufenthalte.

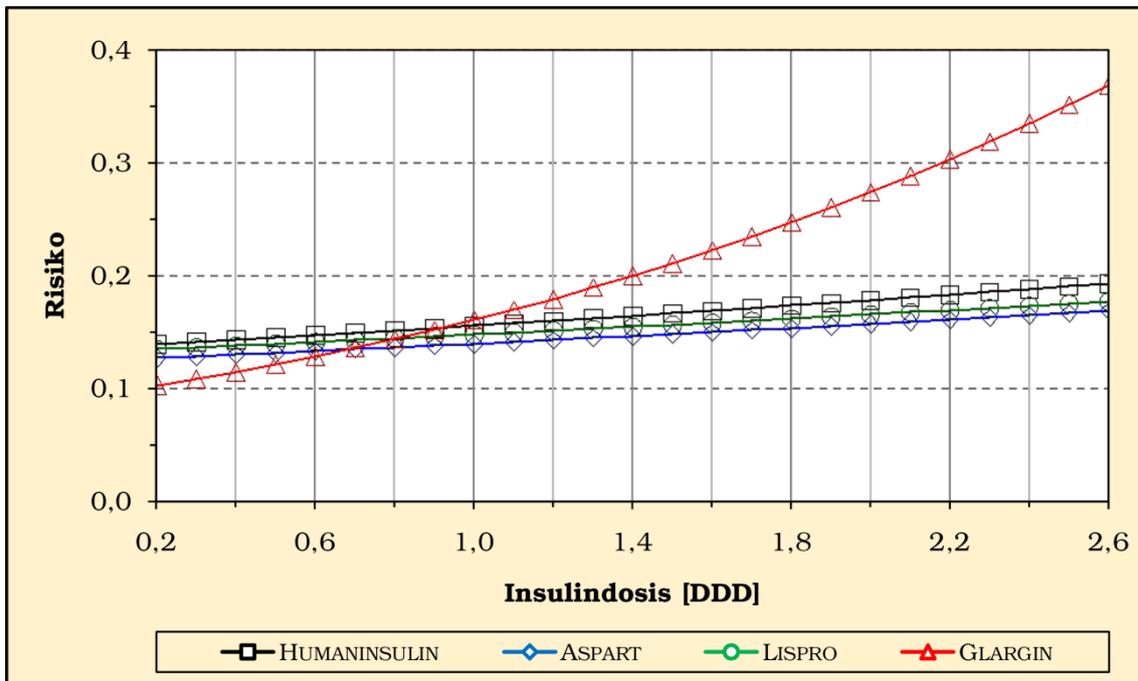


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen dem Sterberisiko innerhalb von drei Jahren und der mittleren täglichen Behandlungsdosis (definierte Tagesdosis, DDD). Prozedere und Parameter wie in Abbildung 11 zuvor.

3.3.3. ERGEBNISSE DER FINALEN COX-REGRESSIONSMODELLE

Der gezeigte dosisabhängige Anstieg des Risikos für eine maligne Neuerkrankung war ausgeprägter in der Gruppe der Patienten, die mit Glargin behandelt wurden, im Vergleich zu der Gruppe, die mit Humaninsulin behandelt wurde. Auch im Fall des Endpunktes Mortalität zeigte sich vor allem im höheren Tagesdosisbereich ein vergleichsweise stärkerer Anstieg des Ereignisrisikos.

Dieser Zusammenhang wurde mittels multipler Regressionsmodelle analysiert und die gefundenen Effekte als adjustierte Hazard Ratios der Insulinanaloga im Vergleich zur Humaninsulin-Gruppe berechnet. Sie sind in Tabelle 9 dargestellt neben den nichtadjustierten Ergebnissen auf Grundlage eines Cox-Modells, welches als einzige Kovariate die Behandlungsgruppe berücksichtigte.

Tabelle 9: Unadjustierte und adjustierte Hazard-Ratios für die Insulinanaloga (Referenzgruppe: Humaninsulin)

Endpunkt	Insulin-Analogon	Unadjustierte Analyse ^a		Adjustierte Analyse		
		HR (95% CI)	P-Wert	Mittlere Insulindosis pro Tag	HR (95% CI) ^b	P-Wert ^c
Maligne Neoplasie	Aspart	0,87 (0,73-1,03)	0,11	20 IE	1,00 (0,83-1,20)	0,28
				40 IE	1,02 (0,85-1,22)	
				60 IE	1,04 (0,88-1,25)	
	Lispro	0,85 (0,72-1,01)	0,06	20 IE	1,00 (0,84-1,19)	0,92
				40 IE	0,99 (0,84-1,17)	
				60 IE	0,98 (0,83-1,16)	
	Glargin	0,85 (0,79-0,93)	0,0002	20 IE	1,12 (1,03-1,22)	0,0001
				40 IE	1,23 (1,13-1,33)	
				60 IE	1,35 (1,23-1,47)	
Mortalität	Aspart	0,63 (0,56-0,70)	<0,0001	20 IE	0,90 (0,79-1,02)	0,11
				40 IE	0,89 (0,80-0,99)	
				60 IE	0,88 (0,75-1,04)	
	Lispro	0,75 (0,68-0,82)	<0,0001	20 IE	0,96 (0,86-1,06)	0,50
				40 IE	0,95 (0,86-1,04)	
				60 IE	0,93 (0,82-1,07)	
	Glargin	0,68 (0,65-0,72)	<0,0001	20 IE	0,82 (0,76-0,90) ^d	<0,0001
				40 IE	1,04 (0,94-1,14) ^d	
				60 IE	1,30 (1,14-1,48) ^d	

^a Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell, welches nur die Behandlungsgruppen als Kovariaten beinhaltet.
^b Adjustierte Hazard-Ratios basieren auf den finalen Cox-Regressionsmodellen für maligne Neoplasien und Mortalität (vgl. Tabelle 7 und Tabelle 8). Aufgrund der beobachteten Dosisabhängigkeit der Effekte wird die adjustierte HR exemplarisch für mehrere Dosierungen dargestellt.
^c Bezogen auf einen simultanen Test für die Haupteffekte und alle korrespondierenden Interaktionseffekte.
^d Wegen der Interaktion zwischen Glargin und dem Alter bezieht sich die adjustierte HR auf ein fixes Alter von 70 Jahren.

Demzufolge war auf Grundlage des adjustierten Modells dieses dosisabhängig erhöhte Neoplasie-Risiko unter dem Analoginsulin Glargin signifikant höher als unter Behandlung mit konventionellem Humaninsulin: Bei einer mittleren täglichen Dosis von 20 IE Glargin beträgt die adjustierte Hazard Ratio (HR) demzufolge 1,12 (95% CI 1,03 bis 1,22; $p < 0,0001$), bei täglich 40 IE 1,23 (95% CI 1,13 bis 1,33; $p < 0,0001$) und bei 60 IE 1,35 (95% CI 1,23 bis 1,47; $p < 0,0001$) im Vergleich zur gleichen täglichen Dosis Humaninsulin.

Im Falle von Aspart und Lispro fiel ein signifikant erhöhtes Neoplasie-Risiko nicht auf.

Eine signifikante Zunahme des Mortalitätsrisikos wurde ebenfalls nur im Falle von Glargin gezeigt, vor allem mit steigender Tagesdosis, im Modell exemplarisch mit 60 IE täglich: HR 1,30 (1,14 bis 1,48; $p < 0,0001$).

3.4. SENSITIVITÄTSANALYSEN

Die gefundenen Ergebnisse wurden in mehreren Sensitivitätsanalysen weiter analysiert.

So wurde der Einfluss der Subpopulation derjenigen Teilnehmer untersucht, die mit tierischem Insulin behandelt worden sind. Nach Ausschluss dieser 330 Patienten verblieben 127031 Patienten zur weiteren Analyse und es zeigte sich weder für den Endpunkt Neoplasie, noch für den Endpunkt Mortalität eine relevante Veränderung der Ergebnisse. Im Weiteren wurde das finale Cox-Modell erweitert und es wurde basierend auf den Daten dieser 127031 Patienten auch ein möglicher Einfluss einer oralen antidiabetischen Therapie berücksichtigt. Tabelle 10 zeigt den jeweiligen Anteil der Patienten mit einer ambulanten Verordnung von oralen Antidiabetika bis zum Studieneinschluss. Auch nach Berücksichtigung des Vorliegens einer ambulanten Verordnung oraler Antidiabetika im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse ergaben sich keine substantiellen Veränderungen des Gesamtergebnisses.

Tabelle 10: Verordnung oraler Antidiabetika

Anteile der Teilnehmer mit mindestens einer ambulanten Verordnung (n=127031)					
	Orale Antidiabetika Gesamt	Biguanide	Sulfonylharnstoff-Derivate	Alpha-Glukosidasehemmer	Thiazolidindione
Gesamt	79,81%	51,60%	68,75%	13,85%	5,58%
Humaninsulin	77,21%	48,75%	66,66%	13,05%	4,83%
Aspart	80,11%	55,35%	64,51%	13,58%	6,92%
Lispro	66,01%	40,84%	54,18%	17,40%	4,34%
Glargin	92,11%	63,88%	79,83%	11,75%	8,52%

Die zugehörigen Substanzklassen entsprechen den ATC-Kategorien gemäß der deutschen Version des ATC-Klassifizierungscodes ²⁶: ATC A10B (OAD Gesamt), ATC A10BA (Biguanide), ATC A10BB (Sulfonylharnstoff-Derivate), ATC A10BF (Alpha-Glukosidasehemmer) und ATC A10BG (Thiazolidindione).
Verordnungen von Präparaten der übrigen Subgruppen der ATC-Kategorie A10B erhielten weniger als 1% der Teilnehmer der jeweiligen Gruppen.

Ferner wurde untersucht, welchen Effekt eine Berücksichtigung bzw. Nichtberücksichtigung der Diagnosen bestimmter Entitäten, insbesondere von Präkanzerosen bzw. In-situ-Neubildungen (ICD-10 Gruppe D00-D09) sowie der Gruppe

„Sonstige Neubildungen der Haut“ (ICD-10 Gruppe C44) auf das Gesamtergebnis hat. Auch in diesen Sensitivitätsanalysen blieb das Gesamtergebnis stabil.

Im Weiteren wurden potentielle Einflüsse der Dauer der individuellen Beobachtungszeit untersucht. Hierzu wurden bei der Auswertung nur solche Patienten berücksichtigt, die mindestens 1,5 Jahre unter Beobachtung standen. Auch die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen ergaben keine relevanten Abweichungen vom Gesamtergebnis.

4. DISKUSSION

Auf Grundlage der Beobachtung von ca. 130.000 Patienten mit Diabetes Mellitus über einen mittleren Zeitraum von 1,63 Jahren in einem sog. Real-Life-Setting wurden für die Versorgung dieser Patienten äußerst relevante Effekte von Insulinanaloga im Vergleich zu Insulin beobachtet:

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung weisen darauf hin, dass das Risiko für das Auftreten einer bösartigen Neuerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus sowohl für Humaninsulin als auch für die untersuchten Insulinanaloga mit zunehmender Dosis ansteigt. Eine wesentliche Beobachtung ist allerdings, dass unter Behandlung mit Glargin dieser Risikoanstieg größer ist als unter Humaninsulin.

Im Falle der ebenfalls untersuchten Insulinanaloga Lispro und Aspart wurde ein solcher Unterschied nicht beobachtet.

Zudem fiel im Falle von Glargin eine klare Zunahme der Gesamtsterblichkeit im hohen Tagesdosisbereich im Vergleich zu Humaninsulin auf.

Vergleichende Untersuchungen zum Risiko für die Entstehung von malignen Neoplasien bei Patienten mit Diabetes mellitus, die mit Humaninsulin oder mit Insulinanaloga behandelt wurden, liegen meiner Kenntnis nach bisher nicht vor. Diese auf Grundlage der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse sind demnach in dieser Form neu.

Gleichwohl bestanden – wie eingangs beschrieben – schon früher Hinweise auf potentiell mitogene bzw. karzinogene Effekte von Insulinanaloga auf dem Boden von *in vitro*- und *in vivo*- Untersuchungen. Allerdings ist die Datenlage derzeit nicht eindeutig, insbesondere hinsichtlich der Ergebnisse von Untersuchungen, die Glargin mit Humaninsulin verglichen:

Untersuchungen mit der Osteosarkomzelllinie Saos/B10 ergaben Hinweise auf eine potentiell höhere Mitogenität von Glargin im Vergleich zu Humaninsulin⁵¹. Hingegen ergaben Untersuchungen mit Fibroblasten der Ratte und mit menschlichen Muskelzellen keine derartigen Hinweise^{4;8;15}. Staiger et al. fanden in ihren Arbeiten mit Zelllinien von benignem Brustdrüsenepithel (MFC-10) und einer Brustkrebszelllinie (MFC-7) sowie in glatten Muskelzellen aus Koronararterien keine Unterschiede in der Mitogenität zwischen Glargin und Humaninsulin^{73,74}, jedoch fanden Mayer et al. bei der Brustkrebszelllinie MFC-7 einen signifikant proliferationsfördernden Effekt von Glargin⁵⁷, und Eckhardt et al. fanden wachstumsfördernde Effekte von Glargin bei Fibroblasten sowie glatten

Muskelzellen aus Koronararterien gesunder Spender in einem je nach Spender individuell unterschiedlichen Ausmaß¹⁹.

Als möglicher Erklärungsansatz für diese unterschiedlichen Ergebnisse wird ein unterschiedlicher Gehalt der IGF-1-Rezeptoren in den von den jeweiligen Autoren verwendeten Zellen diskutiert¹⁴. In Bezug auf sonstige potentiell mitogene Effekte der Insulinanaloga Glargin und Lispro waren zudem Hinweise auf eine gesteigerte Progression des Krankheitsverlaufs im Falle der diabetischen Retinopathie vorbekannt – und auch bei diesem Krankheitsbild ist das IGF-System involviert, das, wie eingangs erwähnt, auch im Rahmen einer diskutierten gesteigerten Tumorgenese und Tumorpromotion bedeutsam zu sein scheint^{7;70;82}.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA forderte im Rahmen der Zulassung von Lantus® vom damaligen Glargin-Hersteller Aventis Pharma (heute Sanofi-Aventis) die Durchführung einer klinischen Phase IV Studie, um diese Effekte hinsichtlich der diabetischen Retinopathie näher zu untersuchen²⁴.

Entsprechend den Informationen auf der Website des US-Gesundheitsministeriums zur Registrierung klinischer Studien (www.clinicaltrials.gov) wurde im Juni 2001 eine auf 5 Jahre angelegte RCT hierzu gestartet. Als Studienende ist der April 2007 angegeben und jährliche Zwischenauswertungen waren vorgesehen. Publierte Ergebnisse dieser Untersuchung liegen bisher nicht vor¹⁶.

Im Tierversuch zur Untersuchung von Lantus® fielen, wie eingangs bemerkt, maligne Fibrohistiozytome an der Injektionsstelle auf. Da auch in der wirkstofffreien Kontrollgruppe diese malignen Fibrohistiozytome auftraten, könnte als Verursacher auch das verwendete Vehikel in Frage kommen^{22;75}. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) konstatierte diesbezüglich, mit dem Hinweis auf fehlende klinische Langzeitdaten zur Anwendung von Glargin, dass dieses Phänomen aufmerksam zu verfolgen sei²¹. Durch einen kürzlich bekannt gewordenen Bericht über eine Beinamputation nach Diagnose eines malignen Fibrohistiozytoms bei einem mit Glargin (Lantus®) behandelten Patienten gewinnt dieser Aspekt besondere Relevanz²².

In diesem Zusammenhang sind die Erfahrung mit dem inhalativen Insulin Exubera® bemerkenswert: Die Langzeitsicherheit von inhalativem Insulin stand von Beginn an infrage, unter anderem wurden Bedenken geäußert, dass eine chronische Insulin-Exposition des Lungengewebes möglicherweise die Entstehung von Lungenkarzinomen fördert²⁰. Die Zulassung erfolgte ohne hinreichende Daten zur Langzeitsicherheit im Januar 2006. Im April 2008 wurde gemeldet, dass eine Behandlung mit diesem

Medikament in klinischen Studien mit einer etwa sechsfach erhöhten Inzidenz maligner Lungenkarzinome einherging. Allerdings beruhten diese Ergebnisse auf sehr geringen Fallzahlen. Dennoch warnte der Hersteller infolge dieser Erkenntnisse die Ärzteschaft und Patienten entsprechend. Das Medikament ist zwischenzeitlich vom Markt genommen worden^{20;34}.

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine klare Zunahme der Gesamtsterblichkeit im hohen Tagesdosisbereich unter Glargin im Vergleich zu Humaninsulin beobachtet. Leider waren für diese Arbeit keine Daten zu den jeweiligen Ursachen der tödlichen Ereignisse verfügbar. Diese Ergebnisse sollten jedoch Gegenstand weiterführender Analysen im Rahmen einer prospektiv geplanten kontrollierten Untersuchung und mit einer adäquaten Erfassung der Todesursachen durch ein klinisches Endpunktkomitee sein. Es ist daher mit den vorhandenen Daten nicht möglich, einen eventuellen Zusammenhang zwischen der beobachteten dosisabhängig gesteigerten Mortalität und der dosisabhängig gesteigerten Neoplasieinzidenz zu analysieren. Zwischen der Erstdiagnose einer malignen Neoplasie und dem Tod aufgrund dieser Erkrankung liegen in den meisten Fällen mehrere Jahre. Daher ist ein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser beiden Ergebnisse fraglich. Die genannten kürzlich von Eckhardt et al. publizierten Ergebnisse zu einer potentiellen proliferativen und möglicherweise individuell unterschiedlich ausgeprägten Wirkung auf glatte Muskelzellen der Gefäße wären eine andere mögliche Ursache für eine erhöhte Mortalität durch beschleunigte arteriosklerotische Veränderungen¹⁹.

Es gelten für die vorliegende Untersuchung einige Einschränkungen:

Es konnten nicht alle potentiell relevanten bekannten und unbekanntem Confounder berücksichtigt werden. So lagen Daten zum individuellen Rauchverhalten als ein bekannter und in bezug auf die Neoplasie-Inzidenz äußerst relevanter Confounder nicht vor und konnten somit nicht berücksichtigt werden. Auch war es nicht möglich, psychosoziale Faktoren adäquat einzubeziehen sowie weitere im untersuchten Kontext potentiell relevante Patientencharakteristika, wie die Dauer der Diabeteserkrankung, genaue Angaben zum Insulinbehandlungsregime, Vorliegen einer Insulinresistenz, Angaben zum Körpergewicht oder das Ernährungsverhalten der untersuchten Teilnehmer.

Es fielen deutliche Unterschiede der Basischarakteristika zwischen den Untersuchungsgruppen auf und entsprechend zwischen den Ergebnissen vor und nach Adjustierung. Dies betont den Stellenwert einer adäquaten statistischen Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Störgrößen. Freilich bliebe allerdings auch trotz umfangreichster Adjustierungen für sämtliche bekannte Confounder prinzipiell ein

potentiell verzerrender Effekt der unbekanntem Confounder bestehen, denn dies ist generell eine unvermeidbare Eigenschaft von Kohortenstudien.

Die hier beobachteten Ergebnisse jedoch auf Verzerrungen von nichtberücksichtigten Confoundern zurückzuführen, würde voraussetzen, dass solche Confounder vom verwendeten Insulin abhängig sind, und zudem müsste der Dosis-Wirkungs-Effekt im Falle von Glargin zu erklären sein. Plausible Hinweise auf das Vorhandensein eines derartigen Störfaktors liegen nicht vor.

In letzter Konsequenz könnte jedoch nur eine angemessene Randomisierung diese Einschränkung vermeiden.

Eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Galeniken der Humaninsulingruppe (v.a. Normalinsulin, NPH-Insulin, Zink-Insulin) war in dieser Untersuchung nicht vorgesehen. Da die gleiche Substanz innerhalb der Humaninsulingruppe verwendet wird, nämlich Humaninsulin - von den äußerst geringen Behandlungsanteilen tierischen Insulins abgesehen - bestehen naturgemäß keine Unterschiede zwischen einer kurz- oder langwirksamen Therapie hinsichtlich der substanzspezifischen mitogenen Potenz.

Allerdings repräsentieren verschiedene Galeniken möglicherweise verschiedene Therapieregime und damit evtl. auch verschiedene Patientenpopulationen. Daher mag dieses ein potentieller Confounder sein, der nicht berücksichtigt wird.

Inwieweit hierdurch der beobachtete Effekt beeinflusst wird, lässt sich zwar nicht abschätzen, aber es ist folgendes anzumerken: Es sei angenommen, dass zwischen den untersuchten Insulinen in Wahrheit keine Unterschiede hinsichtlich der erhobenen Endpunkte bestehen, und, dass der beobachtete Unterschied zwischen dem langwirksamen Glargin und den kurzwirksamen Lispro und Aspart sowie der Insulin-Population eigentlich auf die Art der Therapie, also Anwendung eines langwirksamen oder eines kurzwirksamen Präparats, zurückzuführen ist. Dann sollte der Effekt in einer Mischpopulation (aggregierte Auswertung der Daten einer langwirksamen und kurzwirksamen Behandlung unter Humaninsulin) zwischen dem der beiden anderen Gruppen liegen. Derartiges zeigt sich in den vorliegenden Daten nicht.

Die mittlere Tagesdosis von Patienten unter Behandlung mit Glargin war bis zur Diagnose einer malignen Neoplasie bzw. bis zum Tod geringer als in den Vergleichsgruppen. Demgegenüber wurde ein größerer Anteil der Patienten in der Glargingruppe mit oralen Antidiabetika behandelt. Diese Faktoren wurden im Regressionsmodell bzw. in Sensitivitätsanalysen entsprechend durch eine Fixierung der Dosis bzw. durch Adjustierung berücksichtigt.

Bei einer prospektiven Kohortenstudie erfolgt gemäß üblicher Definition das Follow-Up nach Zusammenstellung der zu untersuchenden Kohorten. Das ist bei der vorliegenden Arbeit nicht der Fall, es handelt sich formal um ein retrospektives Design, also um eine sog. historische Kohortenstudie. Dies stellt meines Erachtens keinen wesentlichen Mangel dar. Denn durch ein a priori, d.h. in Unkenntnis der Qualität der vorliegenden Daten und somit vor der eigentlichen Datenerhebung, festgelegtes, detailliertes Studienprotokoll wurde versucht, dem Charakter einer prospektiv durchgeführten Untersuchung möglichst nahe zu kommen. Zudem ist diesbezüglich die hypothesengenerierende Intention der Untersuchung zu berücksichtigen.

Eine selektive Patientenauswahl als häufige Ursache von Verzerrungen und Einschränkungen der internen Validität retrospektiver Kohortenstudien wurde ausgeschlossen, da es sich nicht um eine Stichprobe, sondern eine Vollerhebung aller zur Verfügung stehenden Daten handelte. Es konnte allerdings nicht der AOK-Datenbestand sämtlicher Regionen Deutschlands untersucht werden. Dies war Schwierigkeiten bei der Verarbeitung der Daten und ihrer Bereitstellung geschuldet. Dennoch ist der Datenbestand angesichts der Ausgangsbasis von ca. 18 Millionen potentiellen Teilnehmern beträchtlich. Aufgrund der eher technischen Natur dieser Einschränkung ist nicht davon auszugehen, dass sich dieser Umstand verzerrend auf die Ergebnisse auswirkt.

Diese genannten Einschränkungen und Auffälligkeiten sowie der hypothesengenerierende Charakter der Untersuchung müssen bei der Interpretation berücksichtigt werden.

Abschließend soll versucht werden, die Public Health Relevanz dieser Ergebnisse orientierend abzuschätzen - es sei jedoch auf die Vielzahl der zugrundeliegenden Annahmen hingewiesen:

Angenommen werden jährlich ca. 2100 maligne Neuerkrankungen pro 100000 mit Glargin behandelte Diabetiker (Tabelle 5), sowie eine mittlere Tagesdosis in der Größenordnung von 20 IE (Abbildung 8). Auf der Grundlage des Studienergebnisses ist die Wahrscheinlichkeit für eine maligne Neuerkrankung im Vergleich zu einer Therapie mit Humaninsulin bei gleicher Tagesdosis von 20 IE um den Faktor 1,12 erhöht (Tabelle 9). Somit sind einer Therapieentscheidung für Glargin anstelle von Humaninsulin jährlich 225 Neuerkrankungen zuzuschreiben, bezogen auf 100000 mit Glargin behandelte Patienten**.

** Die attributablen Neuerkrankungen berechnen sich nach $2100 - (2100 / 1,12) = 225$.

Nach Angaben des Herstellers werden weltweit derzeit (2008) über eine Million Patienten mit Lantus® behandelt⁶⁸. Deutschlandweit kann von ca. 386000 entsprechend behandelten Patienten in der GKV ausgegangen werden^{††}.

Diese Überlegungen unterstreichen angesichts der potentiell weitreichenden Konsequenzen für die Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus erneut die Forderung nach einer prospektiven, kontrollierten Studie zur Untersuchung der Langzeiteffekte auf Morbidität und Mortalität durch eine Behandlung mit Glargin. Nach Hinweisen auf ein möglicherweise erhöhtes mitogenes Potential von Glargin in *in-vitro*-Experimenten^{51;57} und Ergebnissen von Tierexperimenten, die kontrovers bewertet und z.T. als unzureichend erachtet werden, ein solches Potential zu widerlegen^{13;23;49;75}, weisen auch die Ergebnisse dieser Arbeit auf einen derartigen Effekt hin.

Die vorliegende Untersuchung erhärtet die Evidenz für einen potentiell schädlichen Effekt von Glargin.

Bis zum Vorliegen entsprechender Daten bestehen meines Erachtens ausreichend begründete Zweifel an der klinischen Sicherheit von Glargin im Vergleich zu Humaninsulin, um eine First-Line-Therapie mit Glargin abzulehnen.

^{††} Schätzung basierend auf den Verordnungszahlen zu Lasten der GKV (70,4 Millionen DDD im Jahr 2006) und einer Tagesdosis von 0,5 DDD bzw. 20 IE⁶⁹.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Untersuchung sollten das Risiko für maligne Neoplasien sowie die Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus untersucht werden, die entweder mit Insulin oder einem Insulinanalogon behandelt wurden.

Die Studie war als prospektiv geplante Kohortenstudie mit zurückverlegtem Anfangspunkt angelegt.

Die Datenbasis bestand aus den Versichertendaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) und repräsentierte insgesamt ca. 17,9 Millionen Versicherte. Der Untersuchungszeitraum umfasste die Zeit vom Januar 1998 bis Juni 2005.

Eingeschlossen wurden Teilnehmer ohne vorbekannte maligne Neoplasie, bei denen eine Therapie mit entweder Humaninsulin oder einem Insulinanalogon (Aspart, Lispro, Glargin) neubegonnen wurde.

Primäres Ziel der Untersuchung war der Vergleich der Häufigkeit von Neudiagnosen bösartiger Neubildungen. Sekundäres Ziel war der Vergleich der Mortalität zwischen den Untersuchungsgruppen.

Insgesamt 127361 Teilnehmer wurden eingeschlossen und durchschnittlich 1,63 Jahre beobachtet. Unter Behandlung mit Humaninsulin trat bei 4,25% der analysierten Patienten eine bösartige Neubildung auf, unter Aspart bei 3,1%, unter Lispro bei 4,5% und unter Glargin bei 2,8% der Patienten. Vergleiche der Neoplasieinzidenzen und der jeweiligen Tumoranteile mit Daten nationaler Krebsregister sowie Vergleiche der Mortalitätsdaten erbrachten keine Hinweise auf Zweifel an der Plausibilität der Datenbasis.

Die Daten wurden mittels multipler Cox-Regressionsmodelle und Adjustierung für potentielle Confounder analysiert.

Es fiel auf, dass die Neoplasieinzidenz mit steigender täglicher Dosis Humaninsulin bzw. Insulinanalogon anstieg. Dieser dosisabhängige Anstieg war signifikant ausgeprägter in der Gruppe der Patienten, die mit Glargin behandelt wurden, im Vergleich zu der Gruppe, die mit Humaninsulin behandelt wurde. Für Patienten, die mit einer mittleren täglichen Dosis von 20 IE Glargin behandelt wurden, beträgt die adjustierte Hazard Ratio (HR) 1,12 (95% CI 1,03 bis 1,22), bei täglich 40 IE 1,23 (95% CI 1,13 bis 1,33) und bei 60 IE 1,35 (95% CI 1,23 bis 1,47) im Vergleich zur gleichen täglichen Dosis Humaninsulin.

Im Falle von Aspart (40 IE: HR 1,02; 95% CI 0,85 bis 1,22) und Lispro (40 IE: HR 0,99; 95% CI 0,84 bis 1,17) fiel ein signifikant erhöhtes Neoplasie-Risiko nicht auf. Eine signifikante Zunahme des Mortalitätsrisikos wurde ebenfalls nur im Falle von Glargin gezeigt, vor allem im höheren Dosisbereich (60 IE täglich: HR 1,30; 95% CI 1,14 bis 1,48).

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen erneut die Forderung nach einer prospektiven, kontrollierten Studie zur Untersuchung der Langzeiteffekte auf Morbidität und Mortalität durch eine Behandlung mit Glargin.

Die vorliegende Untersuchung erhärtet die Evidenz für einen potentiell schädlichen Effekt von Glargin.

Bis zum Vorliegen entsprechender Daten bestehen meines Erachtens ausreichend begründete Zweifel an der klinischen Sicherheit von Glargin im Vergleich zu Humaninsulin, um eine First-Line-Therapie mit Glargin abzulehnen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 1: S55-S60.
2. AOK-Bundesverband. Zahlen und Fakten 2005/2006. URL: <http://www.aok-bv.de/imperia/md/content/aokbundesverband/dokumente/pdf/service/zuf2006.pdf>; Zugriff am 24. August 2007.
3. AOK-Bundesverband. Zahlen und Fakten 2006/2007. URL: http://www.aok-bv.de/imperia/md/content/aokbundesverband/dokumente/pdf/dieaok/kompart_zuf_low.pdf; Zugriff am 22. August 2007.
4. Bähr M, Kolter T, Seipke G, Eckel J. Growth promoting and metabolic activity of the human insulin analogue [GlyA21,ArgB31,ArgB32]insulin (HOE 901) in muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1997; 320:259-265.
5. Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. *Lancet* 1997; 349: 47-51.
6. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing--when and how? *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 343-349.
7. Berger M. Safety of insulin glargine. *Lancet* 2000; 356: 2013-2014.
8. Berti L, Kellerer M, Bossenmaier B, Seffer E, Seipke G, Häring HU. The long acting human insulin analog HOE 901: characteristics of insulin signalling in comparison to Asp(B10) and regular insulin. *Horm Metab Res* 1998; 30:123-129.
9. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 1151-1167.
10. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet* 2000; 356: 443-445.
11. Brange J, Ribel U, Hansen JF, Dodson G, Hansen MT, Havelund S, Melberg SG, Norris F, Norris K, Snel L, Sørensen AR, Voigt HO. Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications. *Nature* 1988; 333: 679-682.
12. Brown LJ, Scott RS, Moir CL. All-cause mortality in the Canterbury (New Zealand) insulin-treated Diabetic Registry population. *Diabetes Care* 2001; 24: 56-63.
13. Chantelau E. Über das therapeutische und karzinogene Potenzial von Insulinanaloga. *Internist Prax* 2005; 45: 635-641.
14. Chantelau E. Widersprüchliches zur Mitogenität von Insulinanaloga. *arznei-telegramm* 2008; 39:50-51.

15. 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-I. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5838-5847.
16. ClinicalTrials.gov number NCT00174824. Comparison of Insulin Glargine and NPH Human Insulin in Progression of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00174824>; Zugriff am 18. Dezember 2008.
17. De Marco R., Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 756-761.
18. Drejer K. The bioactivity of insulin analogues from in vitro receptor binding to in vivo glucose uptake. *Diabetes Metab Rev* 1992; 8: 259-285.
19. Eckardt K, May C, Koenen M, Eckel J. IGF-1 receptor signalling determines the mitogenic potency of insulin analogues in human smooth muscle cells and fibroblasts. *Diabetologia* 2007; 50:2534-2543.
20. Erhöhte Lungenkrebsrate unter inhalativem Insulin EXUBERA. *arznei-telegramm* 2008; 39:51.
21. European Medicines Evaluation Agency. European Public Assessment Report (EPAR) on Lantus (Insulin Glargine) - Scientific Discussion (2003). URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/061500en6.pdf>; Zugriff am 10. September 2007.
22. Fibrohistiozytom unter Insulin glargin (LANTUS). *arznei-telegramm* 2007; 38: 80.
23. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Application Number 21-081: Lantus (Insulin Glargine) – Pharmacology Review(s) (2000). URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21081_Lantus_pharmr_P1.pdf; http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21081_Lantus_pharmr_P2.pdf; Zugriff am 10. September 2007.
24. Food and Drug Administration. FDA letter to Aventis Pharmaceuticals Inc. concerning NDA 21-081. URL: <http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/2000/21081ltr.pdf>; Zugriff am 10. September 2007.
25. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50: 1365-1374.
26. Fricke U, Günther J, Zawinell A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. Bonn 2007. URL: http://wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/wido_arz_atc_indexN_0407.pdf; Zugriff am 23. Dezember 2008.

27. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998; 21: 1138-1145.
28. Hansen BF, Danielsen GM, Drejer K, Sorensen AR, Wiberg FC, Klein HH, Lundemose AG. Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. *Biochem J* 1996; 315 (Pt 1): 271-279.
29. Heise T, Heinemann L. Rapid and long-acting analogues as an approach to improve insulin therapy: an evidence-based medicine assessment. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 1303-1325.
30. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007
31. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Survival Analysis. New York: Wiley; 1999.
32. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076-2083.
33. Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbeziffer (mit/ohne Altersstandardisierung, ab 1998). Ad-hoc Tabelle. URL: www.gbe-bund.de; Zugriff am 10. März 2008.
34. Inhalatives Insulin EXUBERA weltweit vom Markt. *arznei-telegramm* 2007; 38:105.81.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abschlussbericht Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf; Zugriff am 18. Dezember 2008.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abschlussbericht Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf; Zugriff am 18. Dezember 2008.
37. Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD). 9. Revision. Version 6.0 vom 1.1.1993. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-vorrevisionen/icd-9/icd9syst.zip>; Zugriff am 9. August 2005.
38. Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, German Modification Version 2005 - Ausgabe für die Zwecke des SGB V. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2005/systematik/x1gbp2005.zip>; Zugriff am 9. August 2005.

39. Ish-Shalom D, Christoffersen CT, Vorwerk P, Sacerdoti-Sierra N, Shymko RM, Naor D, De Meyts P. Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor. *Diabetologia* 1997; 40 Suppl 2: S25-S31.
40. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3-34.
41. Jørgensen LN, Dideriksen L, Drejer K. Carcinogenic effect of the human insulin analogue B10Asp in female rats. *Diabetologia* 1992; 35 Suppl 1: A3.
42. Kellerer M, Häring HU. Insulin analogues: impact of cell model characteristics on results and conclusions regarding mitogenic properties. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 63-64.
43. Kleinbaum DG, Klein M. Survival Analysis. A Self-Learning Text. Second edition. New York: Springer; 2005.
44. Krebsregister Bremen - Online Datenbank. URL: http://www.bips.uni-bremen.de/bkr_data/index.php; Zugriff am 27. November 2007.
45. Krebsregister Hamburg - Online Datenbank. URL: <http://www.krebsregister-hamburg.de/>; Zugriff am 27. November 2007.
46. Krebsregister NRW (Regierungsbezirk Münster) - Online Datenbank. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/index.php?id=84&no_cache=1; Zugriff am 27. November 2007.
47. Krebsregister Saarland - Online Datenbank. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>; Zugriff am 27. November 2007.
48. Krebsregister Schleswig-Holstein - Online Datenbank. URL: <http://www.krebsregister-sh.de/datenbank/index.html>; Zugriff am 27. November 2007.
49. Krebsrisiko durch Insulinanaloga. *arznei-telegramm* 2004; 35: 32-33.
50. Kronmal RA, Barzilay JI, Smith NL, Psaty BM, Kuller LH, Burke GL, Furberg C. Mortality in pharmacologically treated older adults with diabetes: the Cardiovascular Health Study, 1989-2001. *PLoS Med* 2006; 3: e400.
51. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trüb C. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999-1005.
52. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 121: 856-862.

53. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2006; 49: 2819-2823.
54. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1679-1687.
55. LeRoith D, Roberts CT, Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett* 2003; 195: 127-137.
56. Manara MC, Landuzzi L, Nanni P, Nicoletti G, Zambelli D, Lollini PL, Nanni C, Hofmann F, García-Echeverría C, Picci P, Scotlandi K. Preclinical in vivo study of new insulin-like growth factor-I receptor--specific inhibitor in Ewing's sarcoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1322-1330.
57. Mayer D, Shukla A, Enzmann H. Proliferative effects of insulin analogues on mammary epithelial cells. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114:38-44.
58. McKeage K, Goa KL. Insulin glargine: a review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001; 61: 1599-1624.
59. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA. Mortality in people with type 2 diabetes in the UK. *Diabet Med* 2006; 23: 516-521.
60. Nielsen FS, Jørgensen LN, Ipsen M, Voldsgaard 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.
61. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 505-518.
62. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 328-336.
63. Renehan AG, Shalet SM. Diabetes, insulin therapy, and colorectal cancer. *BMJ* 2005; 330: 551-552.
64. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363: 1346-1353.
65. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg). Krebs in Deutschland 2003 - 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Berlin, 2008. URL: http://www.rki.de/cln_048/nn_203956/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichters_tattung/GBEDownloadsB/KID2008,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2008.pdf; Zugriff am 18. Dezember 2008.

66. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM. Cause-specific mortality in a population with diabetes: South Tees Diabetes Mortality Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 43-48.
67. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 972-980.
68. Sanofi-aventis GmbH Österreich. Pressemitteilung Januar 2008. URL: <http://www.sanofi-aventis.at/live/at/medias/CA015F1F-1D2A-4DB3-8C2A-9C7D21EC00BD.pdf>; Zugriff am 18. Dezember 2008.
69. Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2007: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer-Verlag; 2008.
70. Shaw LC, Grant MB. Insulin like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding proteins: their possible roles in both maintaining normal retinal vascular function and in promoting retinal pathology. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5: 199-207.
71. Shymko RM, De Meyts P, Thomas R. Logical analysis of timing-dependent receptor signalling specificity: application to the insulin receptor metabolic and mitogenic signalling pathways. *Biochem J* 1997; 326 (Pt 2): 463-469.
72. Sliker LJ, Brooke GS, Di Marchi RD, Flora DB, Green LK, Hoffmann JA, Long HB, Fan L, Shields JE, Sundell KL, Surface PL, Chance RE. Modifications in the B10 and B26-30 regions of the B chain of human insulin alter affinity for the human IGF-I receptor more than for the insulin receptor. *Diabetologia* 1997; 40 Suppl 2: S54-S61.
73. Staiger K, Hennige AM, Staiger H, Häring HU, Kellerer M. Comparison of the mitogenic potency of regular human insulin and its analogue glargine in normal and transformed human breast epithelial cells. *Horm Metab Res* 2007; 39:65-67.
74. Staiger K, Staiger H, Schweitzer MA, Metzinger E, Balletshofer B, Häring HU, Kellerer M. 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.
75. 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.
76. Swerdlow AJ, Jones ME. Mortality during 25 years of follow-up of a cohort with diabetes. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 1250-1261.
77. Thefeld W. Prävalenz des Diabetes Mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen* 1999; 61: S85-S89.

78. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
79. World Health Organization. About the ATC/DDD system. URL: <http://www.whocc.no/atcddd/>; Zugriff am 18. Dezember 2008.
80. World Health Organization. WHO Fact Sheet Diabetes No 312 [November 2008]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>; Zugriff am 18. Dezember 2008.
81. Yee D. Targeting insulin-like growth factor pathways. *Br J Cancer* 2006; 94: 465-468.
82. Zib I, Raskin P. Novel insulin analogues and its mitogenic potential. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 611-620.

7. LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.