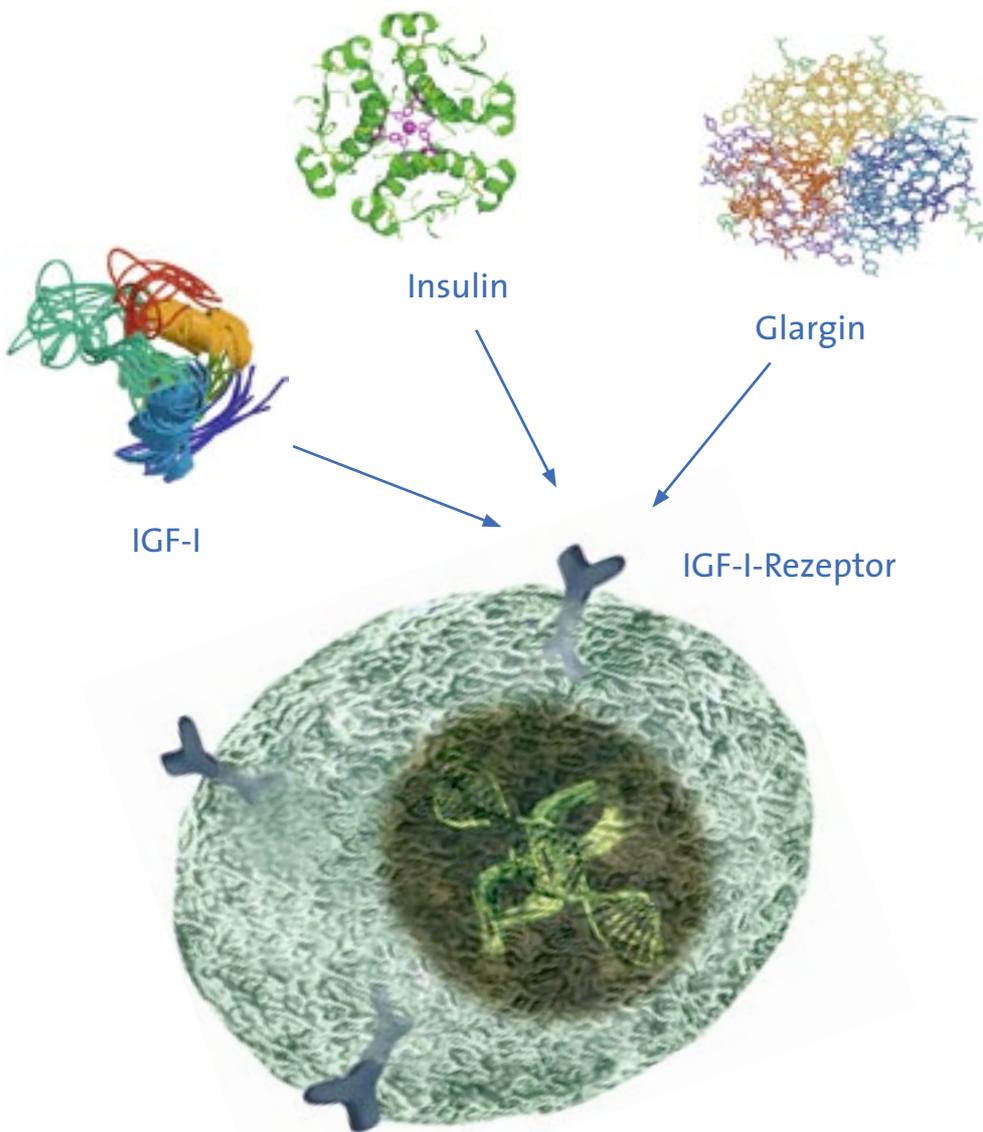


Medikamente für Zuckerkrankte: Erhöhen sie die Krebsgefahr?

Insulin-ähnliche Medikamente stehen unter dem Verdacht, das Brustkrebsrisiko zu erhöhen. Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum haben diesen Verdacht untermauert – bisher allerdings nur in Zellversuchen. Ob sich die Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen, ist unklar.



Drei Substanzen, eine Wirkung. So wie der Wachstumsfaktor IGF-I können auch Insulin und der Arzneistoff Glargin das Zellwachstum fördern. Alle drei Substanzen binden an dasselbe Molekül auf der Zelloberfläche: den IGF-I-Rezeptor. Die Bindung regt die Zelle an, sich zu teilen. Einige Forscher befürchten daher, dass Glargin das Krebsrisiko erhöht.

Diabetespatienten leiden darunter, dass ihr Körper den Blutzuckerspiegel nicht mehr richtig einstellen kann. Um diese Störung auszugleichen, spritzen sie sich das menschliche Hormon Insulin. Es sorgt dafür, dass der Blutzuckerspiegel sinkt.

Menschliches, gentechnisch hergestelltes Insulin ist jedoch nicht das einzige Medikament, das Diabeteskranken zur Verfügung steht. Seit einiger Zeit können sie auch auf so genannte Insulinanaloga zurückgreifen. Das sind Stoffe, die dem menschlichen Insulin ähnlich sind, in gewissen Punkten aber künstlich verändert wurden. Insulinanaloga sollen die Behandlung verbessern, indem sie zum Beispiel schneller wirken als natürliches Insulin. Normalerweise muss der Patient nach der Insulinspritze 15-30 Minuten warten, bis er etwas essen darf. Bei einem schnell wirkenden Insulinanalogon fällt diese Zeit kürzer aus – der Diabetiker muss also nicht so weit vorausplanen. Es gibt auch Insulinanaloga, deren Wirkung im Körper sehr lange anhält. Sie versprechen dem Kranken mehr Komfort bei größerer Sicherheit: Die Zahl der täglich notwendigen Spritzen reduziert sich, das Risiko für nächtliche Unterzuckerung sinkt. Je nachdem, wie schnell und



wie anhaltend sie wirken, unterscheidet man zwischen kurz und lang wirkenden Insulinanaloga.

Seit einiger Zeit sind die Insulinanaloga jedoch in die Kritik geraten. Insbesondere das lang wirkende Glargin geriet in die Schusslinie. Drei epidemiologische Studien aus Deutschland, Schottland und Schweden nähren den Verdacht, dass dieses Medikament das Risiko für Brustkrebs erhöht. Die Studien sind vor einigen Monaten im Fachblatt „Diabetologia“ erschienen.

Professor Doris Mayer vom Deutschen Krebsforschungszentrum zeigt sich von den Studienergebnissen nicht besonders überrascht. Sie hat herausgefunden, dass Glargin das Wachstum von Krebszellen fördert, zumindest in der Kulturschale.

Zuviel Insulin ist gefährlich

Doris Mayer leitet am Krebsforschungszentrum die Arbeitsgruppe „Hormonwirkung und Signaltransduktion“. Aus ihren Untersuchungen weiß sie, dass bei der Entstehung von Brustkrebs zwei Moleküle eine wichtige Rolle spielen: Der Wachstumsfaktor IGF-I (Insulin-like growth factor I) und sein Andockmolekül auf der Zelle, der Rezeptor IGF-IR. Wenn diese beiden Moleküle auf der Zelle aneinander koppeln, regt das die Zelle dazu an, sich zu teilen. Beide Moleküle kommen im Brustgewebe von Brustkrebspatientinnen überdurchschnittlich häufig vor, wie Mayer beobachtet hat. Man weiß zudem: Wenn viel Wachstumsfaktor IGF-I im Blut zirkuliert, dann ist das Brustkrebsrisiko erhöht. Auch das Andockmolekül IGF-IR fördert die Umwandlung von normalen Zellen in Krebszellen.

Eine weitere Beobachtung machte die Wissenschaftlerin stutzig: Frauen, die an Diabetes Typ 2 leiden, haben ein erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Kann es sein, fragte sich Mayer, dass ein Zusammenhang besteht zwischen Insulin, dem Wachstumsfaktor IGF-I und seinem Rezeptor sowie der Krebsentstehung? „Das lag auf der Hand, denn bei Frauen mit Diabetes Typ 2 produziert der Körper durchaus Insulin – das Hormon wirkt jedoch nur eingeschränkt und senkt den Blutzucker deshalb nur unzureichend“, er-

klärt die Forscherin. „Diesen Mangel versucht man in der Behandlung auszugleichen, indem man den Patientinnen zusätzlich Insulin verabreicht.“ Und genau hier lauert Gefahr, denn auch Insulin wirkt als Wachstumsfaktor, regt also Zellen zur Teilung an. Außerdem: Wenn man viel Insulin spritzt, steigt im Blut nicht nur die Menge der Insulinmoleküle, sondern auch die der IGF-I-Moleküle, von denen bekannt ist, dass sie das Brustkrebsrisiko erhöhen.

Beschleunigtes Krebswachstum

Seit vier Jahren erforscht Doris Mayer, wie Insulin und seine Varianten, die Insulinanaloga, auf Zellen wirken. Dabei wird sie vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte unterstützt. Denn die Behörde ist daran interessiert, zu klären, was an den Vorwürfen gegen die insulinähnlichen Medikamente dran ist.

Der Wachstumsfaktor IGF-I und das Hormon Insulin sind sich sehr ähnlich. Das hat unter anderem zur Folge, dass Insulin an die Andockstelle von IGF-I bindet, den Rezeptor IGF-IR, und diesen aktiviert. Auch Glargin und andere insulinähnliche Stoffe sind dazu in der Lage. Mehr noch: Manche Insulinanaloga heften sich länger oder fester an den Rezeptor als natürliches Insulin. Sie können den Rezeptor also intensiver stimulieren – und die Zellen stärker dazu anregen, sich zu vermehren.

Mayer und ihre Mitarbeiter züchteten Brustkrebszellen in der Kulturschale und beobachteten, wie die Zellen reagieren, wenn man menschliches Insulin oder Insulinanaloga zugeibt. Tatsächlich waren alle Insulinstoffe in der Lage, die Krebszellen zum Wachstum anzuregen. Besonders deutlich war dieser Effekt bei Zellen, die auf ihrer Oberfläche viele IGF-I-Rezeptoren trugen, aber nur wenige Insulinrezeptoren – was bei Brustkrebszellen häufig der Fall ist. Und genau diese Zellen reagierten besonders stark auf den Wirkstoff Glargin.

Damit war klar, dass Glargin den Rezeptor IGF-IR aktiviert. „Das legt nahe, dass Glargin tatsächlich krebsfördernd wirkt“, sagt Mayer. Allerdings, so betont sie, handle es sich um Ergebnisse aus Zellkulturversuchen. Weitere Versuche müssten nun hieb- und stichfest zeigen,

dass dieser Zusammenhang auch im menschlichen Organismus gilt.

Nicht überstürzt handeln

Der Pharmakonzern Sanofi-Aventis, der den Wirkstoff Glargin herstellt, hat alle Vorwürfe gegen sein Produkt zunächst entschieden zurückgewiesen. Das Unternehmen verwies auf eine Fünfjahresstudie, der zufolge Patienten, die mit Glargin behandelt werden, sogar seltener Krebs bekommen als Patienten, die natürliches Insulin erhalten. Eine andere Untersuchung aus England – auch sie ist im Fachblatt „Diabetologia“ erschienen – hat ebenfalls keinen Hinweis darauf ergeben, dass Glargin das Krebsrisiko erhöht.

Zudem kritisiert Sanofi-Aventis, dass die drei Studien in „Diabetologia“, die den Verdacht auf eine krebsfördernde Wirkung von Glargin genährt haben, mangelhaft durchgeführt und ausgewertet worden seien. Der Untersuchungszeitraum sei zu kurz gewesen, um eine solche Wirkung nachweisen zu können, heißt es in einer Pressemitteilung des Konzerns. Außerdem wirft das Unternehmen den Studienbetreibern – insbesondere den Autoren der deutschen Studie – vor, die Beobachtungsergebnisse nachträglich statistisch angepasst zu haben. Professor Hermann von Lilienfeld-Toal, stellvertretender Vorsitzender

des Deutschen Diabetikerbundes, spricht sich noch aus anderen Gründen für Glargin aus: „Lang wirkende Insulinanaloga, ganz besonders Glargin, sind hervorragende Medikamente, um bei Diabetikern eine nächtliche Unterzuckerung zu verhindern.“ Sinkt der Blutzuckerspiegel zu weit ab, kann es zur Bewusstlosigkeit kommen. Gehirnzellen, die direkt auf die Energieversorgung durch Zucker angewiesen sind, können dadurch Schaden nehmen. „Selbst leichte Unterzuckerungen sind gefährlich“, betont Lilienfeld-Toal, „es gibt Hinweise darauf, dass sie die Gehirnstruktur nachhaltig beeinträchtigen.“ Für ihn als Arzt gelte es daher, abzuwägen, welche Gefahr für die Patienten größer sei: die der nächtlichen Unterzuckerung mit dem Risiko von Gehirnschäden, oder ein mögliches Krebsrisiko, das umstritten ist. Er selbst, sagt er, würde sich jederzeit mit Glargin behandeln, sollte er an Diabetes erkranken.

Doris Mayer stimmt den Glargin-Befürwortern darin zu, dass der Beobachtungszeitraum bei den drei „Alarm-Studien“ zu kurz gewesen sei. Einen Grund zur Entwarnung sieht sie jedoch nicht. „Die Krebsfälle, die während der Glargin-Behandlung auftraten, sind wahrscheinlich keine Neuerkrankungen, sondern solche, die bereits vor Studienbeginn im Verborgenen lauerten“, vermutet die Forscherin. Viel-

leicht habe Glargin vorhandene Krebszellen zum Wachsen angeregt und damit den Ausbruch und den Verlauf der Krankheit beschleunigt. „Sicher ist, dass der Rezeptor IGF-IR eine entscheidende Rolle bei der Krebsentstehung spielt“, betont Mayer, „und wenn ein Wirkstoff genau dieses Molekül aktiviert, dann muss man damit rechnen, dass es Probleme gibt.“ Daher seien die alarmierenden Studien aus „Diabetologia“ sowie ihre eigenen Befunde durchaus beunruhigend, insbesondere für Diabetikerinnen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko.

Vor einigen Wochen hat Sanofi-Aventis angekündigt, das Krebsrisiko von Glargin prüfen zu wollen. Was aber sollen die Patienten in der Zwischenzeit tun? „Das ist ein heikles Thema“, sagt Mayer, die Zuckerkranken nicht noch mehr verunsichern möchte. „Insulinanaloga dürfen auf keinen Fall überstürzt oder gar in Eigenregie abgesetzt werden.“ Diabetes sei eine hoch komplizierte Krankheit, bei der es viele verschiedene Aspekte zu beachten gäbe. Werde sie nicht oder schlecht behandelt, berge das weit größere Risiken als die verdächtigen Insulinanaloga. „Wer unsicher ist, sollte sich daher am besten mit seinem Arzt beraten, ob es sinnvoll ist, die Behandlung auf Humaninsulin umzustellen, bis irgendwann vielleicht ein anderes Produkt zur Verfügung steht.“

Stefanie Reinberger



Insulinbesteck für Diabetiker.