

Consultatie in vraag en antwoord

Mijn patiënt met type 2-diabetes heeft prostaatkanker. Mag ik hem met insuline behandelen?

Dominique- Jean Bouilliez

Medi-Sfeer, 26 november 2009, nummer 342, pg. 27-28

“De EASD heeft onlangs gepubliceerd welke voorzorgen nodig zijn in geval van kanker bij patiënten met type 2-diabetes. Die publicatie heeft meer kwaad dan goed gedaan en is waarschijnlijk totaal ongegrond”, antwoordt prof. Michel Hermans (UCL) op die vraag. “Er is geen enkele reden om insuline te vermijden als een patiënt met type 2-diabetes die nodig heeft, vooral omdat we weten dat de hormoonbehandelingen die sommigen moeten innemen (en dat is zo bij prostaatkanker) vroeg of laat een metaboolsyndroom veroorzaken. Insuline is niet tumorverwekkend. Dat werd voldoende aangetoond door de gegevens die onlangs werden gepresenteerd op het jaarlijks congres van de EASD. Toch zullen we in die denkbeeldige situatie uiteraard altijd metformine gebruiken en zullen we, als een tweevoudige therapie mislukt, een behandeling met incretine proberen voor we aan insuline denken.”

Diabetes en kanker: wat moeten we onthouden van de gegevens die op de EASD werden gepresenteerd?

Dr. Jean-Claude Lemaire naar de mededelingen van Jeffrey Johnson, Craig Currie, Ulf Smith, Jay Skyler, David Russell-Jones en Edwin Gale

Obesitas en het logische, bijna automatische gevolg daarvan, type 2-diabetes, zijn aandoeningen die op zichzelf en zonder medicamenteuze behandeling het risico van kanker en de mortaliteit door kanker verhogen. Dat werd in verschillende recente studies en meta-analyses aangetoond. Uit diverse epidemiologische studies bleek bovendien een verband tussen hyperinsulinemie of insulineresistentie en een hoger risico van kanker. Hoewel uit die epidemiologische gegevens blijkt dat diabetici een verhoogd risico van kanker hebben, ongeacht de gekregen behandelingen, kennen we de interne mechanismen niet die aan de basis liggen van de door de epidemiologie aangetoonde verbanden. We weten ook niet welk aandeel de bij diabetes gebruikte behandelingen hebben in het hogere risico van kanker en de hogere specifieke mortaliteit. Een ongemakkelijke situatie, omdat bijna alle geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes een effect hebben op hyperinsulinemie of insulineresistentie.



Insuline en metformine

Insuline is niet oncogeen. Het verandert normale cellen niet in kankercellen. Het is dus heel onwaarschijnlijk dat hyperinsulinemie op zich kan verklaren waarom het risico van kanker stijgt bij diabetici. Insuline heeft echter wel mitogene eigenschappen. Het is een groeifactor die de celvermenigvuldiging van normale en van kankercellen stimuleert. De rol van insuliner therapie in de incidentie van kanker bij type 2-diabetici werd bestudeerd in de THIN-cohort in het Verenigd Koninkrijk. Uit dat onderzoek blijkt duidelijk een dosis-responsverband tussen de blootstellingsduur aan insuline en de incidentie van kanker bij de proefpersonen die alleen behandeld werden met insuline in vergelijking met de proefpersonen die alleen met metformine werden behandeld. Uit de studie blijkt ook dat toevoeging van metformine dat hogere risico kan tenietdoen, behalve bij de proefpersonen die de hoogste dosissen krijgen.

In een recente case-control-studie werd bovendien duidelijk aangetoond dat metformine in vergelijking met andere soorten diabetes-behandelingen een grote beschermende rol speelt bij pancreaskanker.

Sulfamiden

Bij type 2-diabetici werd in verschillende studies aangetoond dat de proefpersonen die met sulfamiden werden behandeld een hoger risico van kanker en van overlijden door kanker hadden dan de proefpersonen die alleen met metformine werden behandeld. In de THIN-cohort bijvoorbeeld steeg de incidentie van kanker met 36% in geval van monotherapie met sulfamiden in vergelijking met een behandeling met alleen metformine. Die toename van het risico wordt bijna volledig tenietgedaan als het sulfamide wordt gecombineerd met metformine. Uit dat onderzoek blijkt ook dat het risico toeneemt als de patiënten behandelingen krijgen op basis van insuline.

Glitazonen

Terwijl we over heel overtuigende klinische gegevens in het voordeel van een beschermende rol van de glitazonen beschikken, zijn de epidemiologische gegevens duidelijk minder overtuigend, waarschijnlijk omdat dat effect werd onderzocht in vergelijking met de andere diabetesbehandelingen. Dat vormt een belangrijk verstrend element, omdat die behandelingen op zich een effect hebben op de incidentie en prognose van kanker. We merken op dat er verschillende studies aan de gang zijn om de plaats van pioglitazon en rosiglitazon in de preventie of behandeling van diverse soorten kanker te evalueren.

Insuline-analogen

Insuline glargine

De titels in de bladen voor het grote publiek overtuigden van een verband tussen insuline glargine en kanker. De waarheid is echter dat niets minder zeker is. Er bestaan vier epidemiologische studies die aantonen dat insuline glargine bij normaal klinisch gebruik niet gepaard gaat met een verhoogd risico van kanker. Dezelfde vaststelling blijkt uit een gecontroleerde, gerandomiseerde studie van 5 jaar.

Er worden vergelijkbare gegevens verkregen als we de veiligheids- en onschadelijkheidsgegevens uit gerandomiseerde, gecontroleerde studies met insuline glargine versus andere soorten behandeling onderzoeken.

Bovendien leidde een tussentijdse analyse van de ORIGINstudie (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) in augustus laatstleden (meer dan 50.000 persoonsjaren blootstelling) tot de conclusie dat er geen probleem was.

Het enige bewezen signaal is een mogelijk effect op borstkanker in subgroepen van proefpersonen die met monotherapie werden behandeld. Dat effect werd overigens niet teruggevonden in bepaalde statistische analyses.

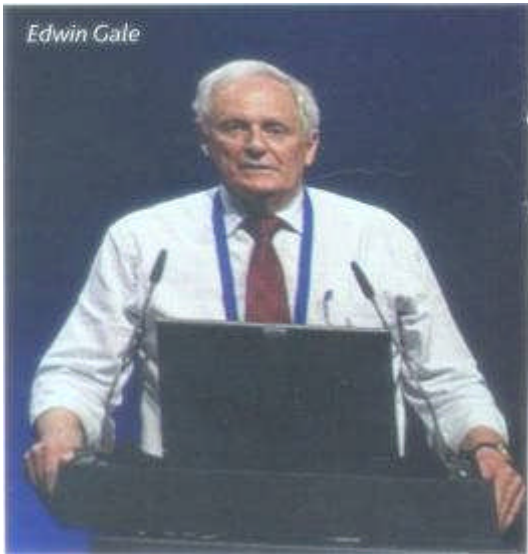
Positieve keerzijde van de mediahype is dat er tal van onderzoeken werden, worden en zullen worden uitgevoerd. Een van de vele voorbeelden, maar zeer emblematisch: de beslissing van Sanofi Aventis om "methodologisch stevige gegevens te verzamelen om bij te dragen tot de wetenschappelijke oplossing van het debat over de gebruiksveiligheid van insulines, met inbegrip van de insulineanalogen en Lantus[®].

Insuline detemir

In Diabetologia zal binnenkort een meta-analyse verschijnen van alle gerandomiseerde studies van minstens drie maanden waarin insuline detemir en humane insuline of insuline glargine worden

vergeleken. Die gegevens zijn heel geruststellend. Er is geen enkel argument dat pleit voor een verhoogd risico van kanker met insuline detemir en als er al een effect zou bestaan, zou het eerder om een bescherming gaan in vergelijking met humane insuline (respectieve incidentie per 100 jaar blootstelling van 0,36 en 0,92, $p < 0,05$). Er bestaat eenzelfde tendens in vergelijking met insuline glargine, maar het verschil is niet significant (respectieve incidentie per 100 jaar blootstelling 0,87 en 1,29). Behalve die klinische resultaten bestaan er ook heel wat preklinische argumenten in het voordeel van een grotere veiligheid van insuline detemir in vergelijking met de andere insulines, vooral minder bindtijd op de insulinereceptoren en een lagere mitogeniciteitsindex op verschillende cellijnen.

Van een media-uitbarsting tot wetenschappelijke nauwkeurigheid



Edwin Gale is diabetoloog in het Verenigd Koninkrijk. Hij verdeelt zijn tijd tussen de kliniek en onderzoek. Hij is ook hoofdredacteur van *Diabetologia*, de officiële spreekbuis van de European Association for the Study of Diabetes, en dus de man door wie het schandaal tot stand is gekomen. Het is al lang bekend dat er een verband bestaat tussen diabetes en kanker, maar omdat de nadruk werd gelegd op het cardiovasculaire risico, werd het hogere aantal gevallen van colon-, borst- en pancreaskanker bij diabetici wat vergeten. De redenen voor dat dubbele nadeel zijn relatief weinig bekend, maar er bestaat een sterke preklinische rationale. Insuline bevordert immers de celgroei en -proliferatie door de celdeling te verhogen. Laboratoriumexperimenten hebben duidelijk aangetoond dat die effecten zowel bij normale als bij kwaadaardige cellen werden vastgesteld en dat de intensiteit van het effect niet identiek was bij alle soorten insuline.

In 2000 werd in een artikel in *Diabetes* gesuggereerd dat het effect met insuline glargine 5- tot 10-maal sterker was dan met humane insuline. Omdat er geen gegevens bij mensen zijn die dat gegeven bevestigen, werd in 2008 de aandacht getrokken op een Duits artikel in het tijdschrift *Diabetologia*. Dat was een eerste artikel over dat onderwerp met gegevens bij mensen, maar de methodologie en statistiek waren niet perfect zodat er controversen ontstond. Er werd iets heel ongewoons gedaan: het onderzoek moest worden overgedaan door andere onderzoekers, vertrekkende vanuit andere gegevensbanken om over voldoende elementen te beschikken om de situatie te kunnen verhelderen. Diestudies werden in Schotland en Zweden uitgevoerd. Over het algemeen werd geconcludeerd dat er geen hoger risico van kanker bestond met insuline glargine in vergelijking met andere soorten insuline, noch bij type 1-, noch bij type 2-diabetes. Dat zou een eind hebben kunnen maken aan het verhaal, maar het werd vervolgd omdat uit een analyse van een subgroep van de Zweedse cohort bleek dat het risico van borstkanker tweemaal hoger bleek bij vrouwen die insuline glargine in monotherapie kregen. Dat hogere risico werd ook teruggevonden in de kleinere Schotse studie en varieerde van +65% tot +300% volgens de gebruikte statistische methodes. Kortom, met de beschikbare gegevens konden we zeggen dat bij normaal klinisch gebruik het risico van kanker niet toenam, maar in twee onafhankelijke studies werd gewezen op een mogelijk probleem met betrekking tot borstkanker met insuline glargine. We bevonden ons dus in een situatie waarin de gegevens gerepliceerd waren en we hadden een plausibel verklaringsmechanisme. Maar daarmee konden we niet zeggen dat er geen probleem bestond betreffende gebruiksveiligheid en onschadelijkheid van insuline glargine.

Het Duitse artikel en de Zweedse en Schotse gegevens werden tegelijk gepubliceerd in *Diabetologia* en in het persbericht bij die publicatie werd verduidelijkt dat de informatie uit die

artikels grondiger onderzoek verdiende. Na veel verwikkelingen door bepaalde overdreven titels in de bladen voor het grote publiek, ontstond een nieuw tijdperk. Sinds die heisa is immers het idee ingeburgerd dat er een verband bestaat tussen diabetes en diabetesbehandelingen en het risico van kanker en wordt er niet meer aan het cardiovasculaire risico gedacht. Heel wat onderzoek werd, wordt en zal worden uitgevoerd om alles te verduidelijken.

Naar een interview van Edwin Gale met Dr. Jean-Claude Lemaire