



onkopedia



onkopedia leitlinien

Insulin-potenzierte Therapie

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen



Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.

Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Beschreibung	2
2.2 Terminologie	3
2.3 Zusammensetzung	3
2.4 Anwendung	3
2.5 Geschichte	3
2.6 Indikationen	3
2.7 Wirkmechanismen	3
2.8 Verbreitung	4
2.9 Zulassung	4
2.10 Kosten	4
3 Wirksamkeit	4
3.1 Einsatzgebiet 1	4
3.1.1 Übersichtsarbeiten	4
3.1.2 Klinische Studien	4
3.1.3 Beobachtungsstudien und Fallserien	5
3.1.4 Präklinische Untersuchungen	5
4 Sicherheit	6
4.1 Nebenwirkungen	6
4.2 Kontraindikationen	6
4.3 Interaktionen	6
4.4 Warnung	6
5 Literatur	6
10 Anschriften der Experten	8
11 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten	9
12 Mitwirkung	9

Die Kapitel zu komplementären und alternativen Therapieverfahren wurden auf der Grundlage von Übersetzungen der evidenzbasierten Zusammenfassungen (CAM Summaries) des europäischen Projektes [CAM Cancer](#) erstellt. Diese sind strukturierte Übersichtsarbeiten, in denen Daten zu Grundlagen und Anwendung komplementärmedizinischer Verfahren in Form von kurzen Monographien aufbereitet wurden.

Insulin-potenzierte Therapie

Stand: August 2015

Autoren: CAM-Cancer Consortium, Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie - KOKON

Luc Geeraert (Englische Originalversion: CAM-Cancer Consortium. Insulin potential therapy [online document]. <http://www.cam-cancer.org/CAM-Summaries/Dietary-approaches/Insulin-potential-therapy> - February, 2013).

Übersetzung und Ergänzungen durch KOKON - Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie.

1 Zusammenfassung

Bei der Insulin-potenzierten Therapie (IPT) handelt es sich um ein Behandlungsansatz, bei dem Insulin zusätzlich zu einer konventionellen Chemotherapie angewendet wird. Dabei soll Insulin die Wirkung der Chemotherapie potenzieren, wodurch es möglich sein soll, die Dosis der eingesetzten Zytostatika um 75-90% zu reduzieren und somit das Risiko von Nebenwirkungen zu senken.

Trotz einiger diskutierter Hypothesen bleibt der Wirkmechanismus der Insulin-potenzierten Chemotherapie unklar und die wenigen veröffentlichten Studien helfen nicht dabei, diesbezüglich Klarheit zu verschaffen.

Anhaltspunkte für die klinische Wirksamkeit gibt es kaum, es wurden nur zwei kleine klinische Studien und vier Fallbeispielen veröffentlicht. Darin wurde zwar von ermutigenden Ergebnissen hinsichtlich des Tumoransprechens berichtet, die Auswirkung auf das Überleben der Patienten bzw. die Langzeitwirkung wurde jedoch nicht evaluiert.

Die IPT ist mit Risiken wie Hypoglykämie assoziiert und die reduzierte Antitumorwirkung niedrigerer Dosen der Zytostatika könnte potenziell zu einer Arzneimittelresistenz führen. Durch eine IPT könnte das Tumorwachstum sogar gefördert werden.

2 Grundlagen

2.1 Beschreibung

Es sind zahlreiche medizinische Insulinpräparate erhältlich, die unter verschiedenen Markennamen verkauft werden. Früher stammte Insulin aus tierischen Quel-

len (z. B. Schwein, Rind), heutzutage wird hauptsächlich humanes Insulin (oder sehr nahe Analoga) verwendet, die mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt werden [2].

2.2 Terminologie

-

2.3 Zusammensetzung

-

2.4 Anwendung

Bei der IPT werden Zytostatika wie bei der Standardtherapie gegen Krebs gegeben, jedoch in niedrigeren Konzentrationen [3].

In den einzigen beiden veröffentlichten klinischen Studien zur IPT wurden [4, 5], erhielten die Patienten 0,3 bis 0,4 IE (Internationale Einheiten) Insulin pro kg Körpergewicht intravenös. Die Chemotherapie wurde in reduzierter Dosierung 20 Minuten nach Insulingabe appliziert oder früher, falls Symptome einer Hypoglykämie beobachtet wurden.

2.5 Geschichte

Die IPT wurde in den 1930er Jahren von dem mexikanischen Arzt Donato Perez Garcia ursprünglich zur Behandlung von Syphilis entwickelt [1]. Später setzte er die IPT in der Behandlung anderer Krankheiten wie Arthritis, Asthma und Colitis ein. Seit 1947 behandelte Perez auch Krebspatienten mit der IPT, wobei er positive Ergebnisse erzielt haben will. Da jedoch keine wissenschaftliche Basis für die IPT zur Verfügung gestellt wurde und es keine aussagekräftigen klinischen Daten gab, blieb die Therapie umstritten.

2.6 Indikationen

Bei der IPT wird Insulin zusätzlich zur konventionellen Chemotherapie angewendet. Dabei soll das Insulin die Wirkung der Chemotherapie potenzieren, so dass geringere Dosen davon gegeben werden können [1]. Von IPT-Erfinder Perez und seinen Nachfolgern wurde die Behauptung aufgestellt, dass mehrere Krebspatienten erfolgreich mit IPT behandelt wurden [1, 3],

2.7 Wirkmechanismen

Es wurden zwei hypothetische Mechanismen für die Potenzierung der Chemotherapie vorgebracht [3]. Zum Einen wird Insulin mit einer Erhöhung der Permeabilität der Zellmembran für zytotoxische Arzneimittel in Verbindung gebracht, was zu höheren intrazellulären Arzneimittelkonzentrationen führt. Zum Anderen soll der Einfluss von Insulin auf die Kinetik des Zellzyklus eine Rolle spielen. Nach der

zweiten Hypothese würde Insulin den Anteil an Tumorzellen in einem Tumor, die sich in der S-Phase des Zellzyklus befinden, erhöhen, d. h. die Anzahl der Zellen mit einer aktiven DNA-Replikation nimmt zu und der Tumor wird dadurch anfälliger für zytotoxische Arzneimittel, insbesondere Zellzyklusphase-spezifische Wirkstoffe. Darüber hinaus würde die IPT aufgrund der höheren Anzahl von Insulinrezeptoren Tumorzellen zwischen malignen und normalen Zellen differenzieren. Im Großen und Ganzen soll es durch die Arzneimittelpotenzierung mittels Insulin möglich sein, die übliche Dosis der Zytostatika um 75-90% zu reduzieren, wodurch das Risiko von Nebenwirkungen gesenkt wird.

2.8 Verbreitung

Verlässliche Daten zur Verbreitung liegen nicht vor.

2.9 Zulassung

Die IPT wird in der konventionellen Onkologie nicht befürwortet und ist als experimentelle Therapie zu betrachten. Dennoch wird sie von einzelnen Kliniken angeboten.

2.10 Kosten

Auf Websites wird ein durchschnittlicher Kostenfaktor von 1.800 – 2.000 US-Dollar (1.350-1.500 Euro) pro IPT-Behandlung angegeben [11] sowie 15.500 – 17.500 US-Dollar (11.625-13.125 US-Dollar) für 3 bis 4 Wochen „intensiver“ IPT-Behandlung [12].

3 Wirksamkeit

3.1 Einsatzgebiet 1

3.1.1 Übersichtsarbeiten

-

3.1.2 Klinische Studien

In einer kleinen unkontrollierten Studie [4] wurden 16 Patienten mit kastrationsresistenten Prostatakarzinomen mit Insulin (0,4 Einheiten pro kg Körpergewicht in Intervallen von 5 Tagen) in Kombination mit Goserelin Depot (3,6 mg) und einer niedrigdosierten Chemotherapie behandelt, acht Patienten erhielten Cyclophosphamid (0,10-0,15 g/m²) + Epirubicin (3 mg/m²) + Vinblastin (0,5 mg/m²) und acht Patienten erhielten Docetaxel (3,6 mg/m²). Insgesamt zeigten die Ergebnisse in Bezug auf das prostataspezifische Antigen (PSA) nach dem sechsten IPT-Zyklus bei acht Patienten eine partielle Wirkung, bei vier Patienten eine Stabilisierung und bei vier Patienten eine Progression der Erkrankung; das mediane Überleben für alle behandelten Patienten betrug 11,7 Monate. Während der Behand-

lung wurden keine signifikanten Nebenwirkungen beobachtet und es traten keine Todesfälle auf.

In einer kleinen randomisierten, kontrollierten, Studie [5] wurde die IPT bei 30 Frauen getestet, die an einem metastasierten Brustkrebs mit messbaren Läsionen litten, der gegenüber 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid sowie gegen Hormontherapie resistent war. Die Patientinnen wurden in drei Gruppen zu zehn Frauen aufgeteilt: eine Gruppe erhielt nur das Zytostatikum Methotrexat (2,5 mg/m² jeden zweiten Tag), eine Gruppe erhielt nur Insulin (0,3 Einheiten pro kg Körpergewicht) und eine Gruppe erhielt eine Kombination von beidem. Die Arzneimittel wurden in zwei 3-wöchigen Zyklen mit einem einwöchigen Intervall dazwischen gegeben. Nach 8 Wochen wurde die Größe des Ziel Tumors gemessen und mit der jeweiligen Größe vor der Behandlung verglichen. Eine Krankheitsprogression war weniger häufig in der Gruppe zu beobachten, die mit der Kombination von Methotrexat und Insulin behandelt wurde, und in dieser Gruppe wurde festgestellt, dass die mediane Zunahme der Tumorgöße signifikant niedriger war als in den Gruppen, in denen die Arzneimittel separat gegeben wurden. Die Lebensqualität, das Überleben der Patientinnen oder die Langzeitwirkung wurde nicht evaluiert.

3.1.3 Beobachtungsstudien und Fallserien

Es wurden drei Fälle von IPT bei Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Tumorleiden, bei denen die konventionelle Standardbehandlung versagt hatte, beschrieben: zwei Frauen mit einem Mammakarzinom und ein Mann mit Prostatakrebs [13]. Die ersten 4 bis 6 IPT-Zyklen (Insulin + patientenspezifische Chemotherapie) wurden wöchentlich wiederholt, danach wurde eine Erhaltungstherapie mit Intervallen von mehreren Wochen gestartet. Die Behandlung war gut verträglich. Die Laboruntersuchungen zeigten keine signifikante Toxizität. Eine Remission wurde über 15 Monate (danach konnte der Patient nicht weiter nachuntersucht werden) sowie über 21 und 8 Monate (Zeit der Veröffentlichung der Ergebnisse) erreicht.

In einer anderen Fallstudie wurde eine Frau mit Mammakarzinom mit IPT behandelt [14]. Die Behandlung (Insulin + Chemotherapie) wurde zweimal wöchentlich über 3 Wochen wiederholt und dann wöchentlich über 5 Wochen. Nach 8 Wochen war der Brusttumor nicht mehr tastbar und nach 3 Monaten gab es in der XMammographie keinen Nachweis mehr für einen Tumor.

3.1.4 Präklinische Untersuchungen

Bei tumortragenden Ratten wurde festgestellt, dass sie nach der Behandlung mit Doxorubicin (eine Einzeldosis) und Insulin (einmal täglich, beginnend 1 Tag nach der Gabe von Doxorubicin) eine signifikant stärker reduzierte Tumorgöße aufwiesen als nach einer Behandlung mit Doxorubicin allein [15]. Insulin führte außerdem zu einer ausgeprägten Verbesserung der Nahrungsaufnahme und des Gewichts des Wirtes.

In mehreren humanen Krebszelllinien verstärkte Insulin die zytotoxische Wirkung von Chemotherapeutika [16, 17, 18, 19]. Beim Test an einer breiten Auswahl humaner Tumoren [20] erhöhte Insulin die Koloniebildung in etwa der Hälfte der getesteten Tumorzellen, es wurde jedoch nur ein geringer Unterschied in der Sensitivität gegenüber zytotoxischen Substanzen beobachtet.

4 Sicherheit

4.1 Nebenwirkungen

Das Hauptrisiko bei einer Insulingabe besteht in einer Hypoglykämie. In einer kleinen prospektiven randomisierten klinischen Studie zu IPT [5] galt die Toxizität, die mit Methothrexat allein verzeichnet wurde, in einer niedrigeren Dosierung (2,5 mg/m²) als die konventionelle Dosierung, als nicht relevant (WHO-Grad 1 bzw. 2). Die Toxizität in der mit Methotrexat/Insulin behandelten Gruppe (IPT) war sogar noch niedriger (nur WHO-Grad 1).

4.2 Kontraindikationen

Die Anwendung gewisser Insulintypen ist bei Menschen mit allergischen Reaktionen dagegen kontraindiziert [21]. Eine IPT während der Schwangerschaft kann den Fötus schädigen.

4.3 Interaktionen

Die blutzuckersenkende Wirkung der IPT kann bei Diabetikern unter einer Therapie mit oralen Antidiabetika verstärkt sein [21]. Betablocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern, so dass es schwieriger ist, einen niedrigen Blutzucker festzustellen, bevor ein gefährlich niedriger Spiegel erreicht wird. Sulfonamid-Antibiotika und exzessive Alkoholmengen können den Blutzuckerspiegel noch weiter senken.

4.4 Warnung

Die Anwendung von chemotherapeutischen Arzneimitteln in nur 10%-25% der empfohlenen Dosis ist bedenklich [21]. Es gibt keinen Nachweis dafür, dass derart niedrige Dosierungen einer Chemotherapie in Kombination mit Insulin die gleiche Antitumorwirkung haben können wie die empfohlenen Dosen. Darüber hinaus können niedrigere Dosierungen der Zytostatika die Resistenz dagegen fördern. Es ist nicht auszuschließen, dass Insulin das Tumorwachstum auch fördern kann [22, 23, 24, 25].

5 Literatur

1. Ayre SG, Perez Garcia y Bellon D, Perez Garcia D Jr: Insulin potentiation therapy: a new concept in the management of chronic degenerative disease. Med Hypotheses 20:199-210, 1986. PMID:3526099

2. Joshi SR, Parikh RM, Das AK: Insulin--history, biochemistry, physiology and pharmacology. *J Assoc Physicians India* 55 Suppl:19-25, 2007. PMID: [17927007](#)
3. Ayre SG, Garcia y Bellon DP, Garcia DP Jr.: Insulin, chemotherapy, and the mechanisms of malignancy: the design and the demise of cancer. *Med. Hypotheses* 55:330-334, 2000. PMID: [11000062](#)
4. Damyranov C, Gerasimova D, Maslev I, Gavrilov V: Low-dose chemotherapy with insulin (insulin potentiation therapy) in combination with hormone therapy for treatment of castration-resistant prostate cancer. *ISRN Urol* 2012:140182, 2012. DOI: [10.5402/2012/140182](#)
5. Lasalvia-Prisco E, Cucchi S, Vázquez J et al.: Insulin-induced enhancement of antitumoral response to methotrexate in breast cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol* 53:220-224, 2004. PMID: [14655024](#)
6. Murray I: Paulesco and the isolation of insulin. *J. Hist Med Allied Sci* 26:150-157, 1971. PMID: [4930788](#)
7. Bliss M: The history of insulin. *Diabetes Care* 16 Suppl 3:4-7, 1993. PMID: [8299476](#)
8. De Meyts P: Insulin and its receptor: structure, function and evolution. *Bioessays* 26:1351-1362, 2004. PMID: [15551269](#)
9. Sandow J: Growth effects of insulin and insulin analogues. *Arch Physiol Biochem* 15:72-85, 2009. DOI: [10.1080/13813450902835690](#)
10. Straus DS: Growth-stimulatory actions of insulin in vitro and in vivo. *Endocr Rev* 5:356-369, 1984. PMID: [6376081](#)
11. Arizona Center for Advanced Medicine [Internet]. Scottsdale: The Center; c2007-2011. Insulin Potentiation Therapy for Cancer [cited 2012 November 5]. Available from: http://arizonaadvancedmedicine.com/therapies/IPT_therapy.html
12. Baratz R: Why you should stay away from insulin potentiation therapy. Quackwatch.org [Internet]. 2007 March [cited 2012 November 5]. Available from: <http://www.quackwatch.org/01QuackeryRelatedTopics/Cancer/ipt.html>.
13. Damyranov C, Radoslavova M, Gavrilov V, Stoeva D: Low dose chemotherapy in combination with insulin for the treatment of advanced metastatic tumors. Preliminary experience. *J. BUON* 14:711-715, 2009. PMID: [20148468](#)
14. Ayre SG, Perez Garcia y Bellon D, Perez Garcia D Jr: Neoadjuvant low-dose chemotherapy with insulin in breast carcinomas. *Eur. J. Cancer* 26:1262-1263, 1990. PMID: [2150005](#)
15. Peacock JL, Gorschboth CM, Norton JA: Impact of insulin on doxorubicin-induced rat host toxicity and tumor regression. *Cancer Res* 47:4318-4322, 1987. PMID: [3300963](#)
16. Oster JB, Creasey WA: Enhancement of cellular uptake of ellipticine by insulin preincubation. *Eur J Cancer Clin Oncol* 17:1097-1103, 1987. PMID: [7040085](#)

17. Alabaster O, Vonderhaar BK, Shafie SM: Metabolic modification by insulin enhances methotrexate cytotoxicity in MCF-7 human breast cancer cells. *Eur J Cancer Clin Oncol* 17:1223-1228, 1981. [PMID:7037424](#)
18. Jiao SC, Huang J, Sun Y, Lu SX: [The effect of insulin on chemotherapeutic drug sensitivity in human esophageal and lung cancer cells]. [Article in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 83:195-197, 2003. [PMID:12812659](#)
19. Zou K, Ju JH, Xie H: Pretreatment with insulin enhances anticancer functions of 5-fluorouracil in human esophageal and colonic cancer cells. *Acta Pharmacol Sin* 28:721-730, 2007. [PMID:17439729](#)
20. Kern DH, Chien FW, Morton DL: Selective effects of insulin and hydrocortisone on colony formation and chemosensitivity of human tumors in soft agar. *Int. J. Cancer* 33:807-812, 1984. [PMID:6376378](#)
21. Cancer.org [Internet]. American Cancer Society. Insulin Potentiation Therapy [cited 2012 November 5]. Available from: <http://www.cancer.org/Treatment/TreatmentsandSideEffects/ComplementaryandAlternativeMedicine/PharmacologicalandBiologicalTreatment/insulin-potentiation-therapy>.
22. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al.: Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin* 60:207-221, 2010. [DOI:10.3322/caac.20078](#)
23. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L et al.: Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 16:1103-1123, 2000. [DOI:10.1677/ERC-09-0087](#)
24. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI et al.: Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 20:42-51, 2002. [PMID:11773152](#)
25. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Chan AT et al.: Insulin, the insulin-like growth factor axis, and mortality in patients with nonmetastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27:176-185, 2009. [DOI:10.1200/JCO.2008.17.9945](#)

10 Anschriften der Experten

CAM-Cancer Consortium

NAFKAM - The National Research Center
 in Complementary and Alternative Medicine
 UiT The Arctic University of Norway
 NO 9037 Tromsø
contact@cam-cancer.org

Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie - KOKON

Klinik für Innere Medizin 5, Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie
 Universitätsklinik der Paracelsus Medizinische Privatuniversität
 Klinikum Nürnberg
 Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1
 90419 Nürnberg
kokon@klinikum-nuernberg.de

11 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten

KOKON wird gefördert durch die Deutsche Krebshilfe.

CAM-Cancer erhält finanzielle Unterstützung von der Krebsliga Schweiz und der Stiftung Krebsforschung Schweiz für die deutschen Übersetzungen.

12 Mitwirkung

Das Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie – KOKON koordinierte den Prozess der Fachübersetzung. Die englische Originalversion übersetzten Martha Bohus und Ulrike Heiß, Conference Consulting, Interpreting and Translations, Königsbrunn. Die Begutachtung und Bearbeitung der deutschen Version erfolgte durch KOKON und wurde durch CAM-CANCER freigegeben.