

- 1 KERNAN, W.N. et al.: N. Engl. J. Med. vom 21. Dezember 2000 (Vorveröffentlichung im Internet: <http://www.nejm.org>)
- 2 BfArM: Schreiben vom 14. November 2000
- 3 FDA Talk Paper vom 6. November 2000
- 4 BfArM: Pressemitteilung vom 9. Nov. 2000
- 5 FDA Public Health Advisory, Phenylpropranolamin, 6. November 2000

ETANERCEPT (ENBREL) UND ZNS-SCHÄDEN

Anfang Oktober warnte die europäische Arzneimittelbehörde EMA vor Blutschäden unter Etanercept (ENBREL, a-t 2000; 31: 100), einem Tumornekrosefaktor-Hemmstoff und Reservemittel bei rheumatoider Arthritis. Einige Tage später erhielten amerikanische Ärzte einen „Dear Doctor Letter“, in dem zusätzlich auf Demyelinisierungserkrankungen des ZNS hingewiesen wird, die als Multiple Sklerose, Myelitis und Optikusneuritis in Erscheinung treten. Auch für andere Tumornekrosefaktor-Antagonisten ist beschrieben, dass unter der Behandlung die Aktivität von Multipler Sklerose zunimmt. Patienten mit bestehenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS sollen Etanercept daher nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten.^{1,2}

Auch der EMA lagen diese Daten bei ihrer ersten Warnung vor.¹ Dennoch vergehen mehrere Wochen, bis die Behörde reagiert. Schließlich wird die erneute Warnung am 7. November 2000 als „revidierte öffentliche Bekanntmachung“ anstelle der ursprünglichen Meldung und ebenfalls mit Datum vom 3. Oktober 2000 im Internet veröffentlicht.³ Soll so die späte Reaktion verschleiert werden?

Die ENBREL Fachinformation muss erneut aktualisiert werden. Während die Ergänzung des Hinweises auf Blutschäden im Schnellverfahren ging, soll diese Erweiterung den „normalen Weg“ gehen³ – und das kann dauern.

- 1 Scrip 2000; Nr. 2584: 22
- 2 Scrip 2000; Nr. 2592: 23
- 3 EMA: Revised EMA public statement on etanercept vom 3. Oktober 2000

Warnhinweis

INSULIN GLARGIN (LANTUS): KEINE METABOLISCHEN VORTEILE, ABER POTENZIELL KREBSFÖRDERND

Schon fünf Monate nach der Markteinführung hat das von Aventis angebotene Insulinanalog Glargin (LANTUS; a-t 2000; 31: 60) nach firmeninternen Angaben 20% des Verzögerungsinsulinmarktes erobert. Glargin soll vor allem auf Grund des flacheren Wirkungsprofils eine bessere Basissubstitution bei intensiver Insulintherapie ermöglichen.¹ Angeblich wird dadurch eine bessere Stoffwechselkontrolle bei geringerem Unterzuckerungsrisiko erreicht. Aus klinischen Untersuchungen, in denen Insulin Glargin mit einmaligen Gaben von NPH-Insulin (INSUMAN BASAL u.a.) spät abends verglichen wird, ist auf geringeres Risiko nächtlicher Unterzuckerungen geschlossen worden.² Bei der in Deutschland üblichen zweimaligen Injektion von NPH-Insulin ergeben sich aber weder Vorteile bei der Senkung des HbA1c-Wertes noch bei der Reduktion von Unterzuckerungen.³

In einer großen offenen Studie hat jetzt die überwiegende Zahl der Patienten (ca. 75%) der Kontrollgruppe das NPH-Insulin zweimalig erhalten.⁴ Während 16 Wochen verwenden 619 Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus entweder das Insulinanalogon Glargin oder NPH-Insulin. Der HbA1c-Wert ändert sich nicht und beträgt am Ende der Studie 7,5% unter Insulin Glargin und 7,6% unter NPH-Insulin. Nächtliche Unterzuckerungen sind unter dem Analog in der Tendenz sogar häufiger (69% vs. 63%, $p = 0,06$), schwere Unterzuckerungen unterscheiden sich nicht signifikant (6,5% vs. 5,2%, $p = 0,44$).

Unter Glargin werden doppelt so häufig (22%) unerwünschte Ereignisse erfasst wie in der Kontrollgruppe (11%). Die bei Gebrauch von Insulin Glargin beschriebenen Schmer-

A 4330 E Postvertriebsstück

Entgelt bezahlt

A.T.I. Arzneimittelinformation GmbH, Bergstr. 38 A, Wasserturm, D-12169 Berlin

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Etanercept: ENBREL (A)

Insulin Lispro: HUMALOG (A, CH)

NPH-Insulin: INSUMAN BASAL (A)

zen an der Injektionsstelle (6%) und Kopfschmerzen (2%) kommen unter der konventionellen Therapie nicht vor.

Experimentelle Untersuchungen sprechen dafür, dass Insulin Glargin im Vergleich zu Humaninsulin eine sechs- bis achtfach höhere Affinität zum IGF-I-Rezeptor besitzt.⁵ Der IGF-I-Rezeptor spielt als mitogener Faktor eine Schlüsselrolle bei Entstehung und Progression von Karzinomen.⁶ Ebenso sind Induktion und Beschleunigung proliferativer diabetischer Retinopathien möglich.⁷ Sogar bei Kurzzeittherapie ist unter Glargin eine Verdopplung der Rate von Läsionen der Retinargefäße beobachtet worden.⁴ In Verbindung mit dem Insulinanalog Lispro (HUMALOG), das ebenfalls stärker an den IGF-I-Rezeptor bindet als Humaninsulin, ist eine Häufung proliferativer Retinopathien bei Schwangeren beschrieben (a-t 1999; Nr. 6: 66).⁸

Derartige Arzneimittel zur Langzeittherapie dürften unseres Erachtens erst nach Vorlage großer kontrollierter Langzeitstudien zugelassen werden und nicht, wie derzeit üblich, auf der Basis von Therapiebeobachtungen an wenigen Patienten über ein paar Wochen.

Insulin Glargin verursacht gegenüber NPH-Insulin Mehrkosten von 35% (279 DM vs. 206 DM für 30 ml U100).

FAZIT: Insulin Glargin (LANTUS) bietet gegenüber konventioneller Behandlung mit zweimal täglich NPH Insulin (INSUMAN BASAL u.a.) keine Vorteile, weder bezüglich der Blutzuckerkontrolle noch der Reduktion von Unterzuckerungen. Unerwünschte Wirkungen kommen unter Glargin häufiger vor. Langzeitstudien fehlen. Das Insulinanalog ist potenziell kanzerogen und fördert möglicherweise Retinopathien. Wir warnen vor der Verwendung.

(R = randomisierte Studie)

- R 1 HEINEMANN, L. et al.: Diabetes Care 2000; 23: 644-9
- R 2 RATNER, R.E. et al.: Diabetes Care 2000; 23: 639-43
- R 3 PIEBER, T.R. et al.: Diabetes Care 2000; 23: 157-62
- R 4 RASKIN, P. et al.: Diabetes Care 2000; 23: 1666-71
- 5 KURTZHALS et al.: Diabetes 2000; 49: 999-1005
- 6 YU, H. et al.: J. Natl. Cancer Inst. 2000; 92: 1472-89
- 7 SMITH, L.E. et al.: Nat. Med. 1999; 5: 1390-5
- 8 KITZMILLER, J.L. et al.: Diabetes Care 1999; 24: 874-6

arznei-telegramm (Institut für Arzneimittelinformation), Bergstr. 38 A, Wasserturm, D-12169 Berlin, Telefax: (0 30) 79 49 02 20, Email: ati@berlin.snafu.de
Im Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH
Redaktion: W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker (verantw.), U. BUCHHEISTER, Ärztin, Prof. Dr. med. H. GLOSSMANN, J. HALBE-KATH, Ärztin, Prof. Dr. med. M. M. KOCHEN, Prof. Dr. med. P. T. SAWICKI, S. SCHENK, Ärztin, Prof. Dr. med. P. S. SCHÖNHÖFER, Dr. med. H. WILLE, Dr. rer. physiol. B. WIRTH

Das arznei-telegramm erscheint monatlich und wird ausschließlich über die Abonnements finanziert.

Bezug im Jahresabonnement, Kündigung drei Monate zum Jahresende.
Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und andere Angehörige der Heilberufe 48 € (93,88 DM), für Studenten (Nachweis erforderlich) 33 € (64,54 DM).
Für Firmen, Behörden, Institutionen mit Mehrfachlesern 96 € (187,76 DM).
Ausland: zzgl. Versand, bei Zahlung mit EC-Scheck Zusatzkosten 5,5 € (10,76 DM), sonst wegen der Bankspesen Zusatzkosten 13 € (25,43 DM).

Die im arznei-telegramm gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 2000, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH