

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

humaner Papillomvirus-Impfstoff: GARDASIL (A, CH)

Humaninsulin: HUMINSULIN „LILLY“ (A) HUMINSULIN (CH)

tin, vier von ihnen aufgrund kardialer Ereignisse. In der mit Plazebo beziehungsweise Glipizid behandelten Kontrollgruppe tritt nur ein Todesfall auf.⁷ Bereits eine mäßige Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate unter 50 ml/min) gilt für Sitagliptin als Kontraindikation.

Ungeklärt sind die langfristigen Auswirkungen der Hemmung der Dipeptidylpeptidase IV, die nicht nur Inkretine abbaut, sondern auch am Stoffwechsel immunologisch wirksamer Proteine beteiligt ist. In einem Editorial zur Einführung von Sitagliptin in den USA wird Kritik an der Zulassung ohne publizierte Langzeitdaten geübt und das Potenzial für „unerwartete Konsequenzen“ als hoch eingeschätzt.⁸

KOSTEN: Die zusätzliche Verordnung von täglich 100 mg Sitagliptin (JANUVIA, 66 €/Monat) verteuert die Therapiekosten gegenüber Metformin allein (METFORMIN AL u.a.; 7 €/Monat, bei täglich 1.700 mg) um das Neunfache. Sitagliptin ist etwa 2,5fach teurer als humanes Mischinsulin (30/70; HUMINSULIN PROFIL III; 26 €/Monat bei 25 I.E./Tag) und halb so teuer wie das Inkretinmimetikum Exenatide (BYETTA; 125 €/Monat, bei 2 x tgl. 10 µg).

SITAGLIPTIN IM KOSTENVERGLEICH (€)				Deutschland		Österreich	
Sitagliptin				OP	Monat*	OP	Monat*
JANUVIA	MSD	28 Tbl.	zu 100 mg	61,65	66,05	91,85	98,41
Metformin							
METFORMIN AL	Aliud	120 Tbl.	zu 850 mg	14,86	7,43		
METFORMIN 1A PH.	1A Ph.	100 Tbl.	zu 850 mg			15,60	9,36
Exenatide							
BYETTA 10 µg	Lilly	1 Fpen	zu 600 µg	124,62	124,62	177,05	177,05
Humaninsulin							
HUMINSULIN PR. III	Lilly	5 Patr.	zu 300 I.E.	52,51	26,25	52,15	26,07

* Bei täglich einmal 100 mg Sitagliptin, zweimal 850 mg Metformin, zweimal 10 µg Exenatide beziehungsweise 25 I.E. Insulin 30/70.

■ Das seit April 2007 erhältliche orale Antidiabetikum ▼Sitagliptin (JANUVIA) zur Behandlung des Typ-2-Diabetes ist ausschließlich als Zusatz zu Metformin (GLUCOPHAGE u.a.) oder einem Glitazon zugelassen.

■ Der Hemmstoff der Dipeptidylpeptidase (DPP) IV senkt als Zusatz das HbA_{1c} im Vergleich zu Plazebo um 0,6% bis 0,8%. Es scheint damit wirkschwächer als Sulfonylharnstoffe oder Metformin zu sein. Ob der Effekt klinisch relevant ist, bleibt mangels Daten unklar.

■ Risikosignale ergeben sich aufgrund der potenziellen Steigerung der kardiovaskulären Toxizität von Pioglitazon und erhöhter Mortalität bei Nierenfunktionseinschränkung.

■ Die Konsequenzen einer langjährigen Hemmung des Enzyms DPP-IV, das auch beim Abbau immunologisch wirksamer Proteine eine Rolle spielt, sind unbekannt.

■ Ein therapeutischer Stellenwert des wirkschwachen Antidiabetikums ist nicht erkennbar.

(R = randomisierte Studie)

- 1 Lilly: Fachinformation BYETTA, Stand Nov. 2006
- 2 EMEA: Europäischer Bewertungsbericht JANUVIA, Stand 26. März 2007
- R 3 ASCHNER, P. et al.: Diabetes Care 2006; 29: 2632-7
- R 4 RAZ, I. et al.: Diabetologica 2006; 49: 2564-71
- R 5 CHARBONNEL, B. et al.: Diabetes Care 2006; 29: 2638-43
- R 6 ROSENSTOCK, J. et al.: Clin. Ther. 2006; 28: 1556-68
- R 7 NAUCK, M.A. et al.: Diabetes Obes. Metab. 2007; 9: 194-205
- 8 NATHAN, D.M.: N. Engl. J. Med. 2007; 356: 437-40

Therapiekritik

▼HPV-IMPfstoff GARDASIL: NUTZEN ZU HOCH EINGESCHÄTZT?

Als der Impfstoff gegen humane Papillomviren (HPV) ▼GARDASIL 2006 auf den Markt kam, lagen die beiden entscheidenden Phase-III-Studien FUTURE* I und II nicht vollständig veröffentlicht vor und waren noch nicht einmal

* FUTURE = Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease

abgeschlossen (a-t 2006; 37: 117-9). Trotz unzureichender Datenlage beispielsweise hinsichtlich des klinischen Nutzens bei der Zielgruppe – Mädchen und junge Frauen, die noch keine sexuellen Kontakte hatten – sowie fehlender Langzeitdaten wurde die Vakzine in vielen Ländern rasch in nationale Impfprogramme aufgenommen. So gab die STIKO hierzu ihre Empfehlung der generellen HPV-Impfung für Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren „aufgrund des großen öffentlichen Interesses ... ausnahmsweise vorab“ bekannt und nicht, wie sonst üblich, zum regulären Termin im Juli 2007.¹ Andernfalls wäre es uns vielleicht wie den Niederländern ergangen: Dort soll eine Entscheidung erst Ende des Jahres fallen. Doch der europäische GARDASIL-Vertreiber Sanofi Pasteur MSD übt mit einer gigantischen Werbekampagne über die Gefahren humaner Papillomviren („schütze deine Tochter“) in Radio und anderen Medien Druck auf niederländische Ärzte aus² und gibt einen Vorgeschmack auf das, was uns bevorsteht, falls die direkte Werbung bei Verbrauchern erlaubt werden sollte (vgl. Seite 55).^{*} In den USA hat Merck & Co. durch massive Lobbyarbeit erreicht, dass in vielen Staaten die Impfung aller Mädchen bereits als Voraussetzung für den Schulbesuch gefordert wird.⁴

Die jetzt erstmals vollständig vorliegenden Zwischenergebnisse aus FUTURE I und II^{5,6} lassen jedoch Ernüchterung hinsichtlich des Nutzens der Vakzine aufkommen und werden nicht nur von einem begleitenden Editorial als „bescheiden“ eingestuft.⁷⁻⁹ Zwar bestätigen die Auswertungen, dass GARDASIL Frauen zwischen 16 und 26 Jahren, die bis einen Monat nach Abschluss der Grundimmunisierung nicht mit einem *im Impfstoff enthaltenen HPV-Typ* infiziert sind (Per-Protokoll-Population), innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraums von drei Jahren bis zu 100% vor dysplastischen Veränderungen aller Schweregrade an Zervix, Vulva und Vagina sowie vor Genitalwarzen durch *eben diesen HPV-Typ* schützt (primärer Endpunkt, siehe Tabellen 1 und 2, Seite 58). Auch zeigt sich erneut, dass die Impfung den natürlichen Verlauf einer bereits bestehenden Infektion oder Dysplasie assoziiert mit HPV 6, 11, 16 oder 18 nicht beeinflusst, also keinen frühen therapeutischen Effekt hat.^{5,6} Überraschend gering fällt der Nutzen von GARDASIL jedoch bei Betrachtung der *Gesamtzahl der Zervixdysplasien*, also *unabhängig vom HPV-Typ*, in der *Gesamtgruppe der Frauen* aus. Obwohl HPV 16 und 18 für 70% der höhergradigen Zervixdysplasien verantwortlich sein sollen,¹⁰ kommen diese Veränderungen unter der Vakzine insgesamt nur 17% seltener vor als unter Plazebo (siehe Tabelle 1).⁵ Werden nur *hochgradige Muttermunddysplasien* (mindestens CIN** 3) ausgewertet, die die geringste Wahrscheinlichkeit der Rückbildung haben und sich daher besser als Surrogatparameter für ein Zervixkarzinom eignen – CIN 2-Dysplasien bilden sich bei bis zu 40% zurück und werden in Leitlinien zum Teil als nicht unmittelbar therapiebedürftig eingestuft⁷ –, lässt sich weder in FUTURE II noch bei gemeinsamer Auswertung von vier Phase-2- und 3-Studien¹¹ mit mehr als 20.000 Frauen ein Nutzen der HPV-Vakzine statistisch sichern.

Dass der Einfluss von GARDASIL auf die Gesamtrate der Zervixdysplasien in der Gesamtgruppe so bescheiden ausfällt, könnte mehrere Gründe haben: Zum einen kann die Impfung ein Fortschreiten bereits vorhandener Infektionen oder Erkrankungen nicht verhindern. Das Risiko einer HPV-Infektion steigt mit der Anzahl der Sexualpartner. In FUTURE II waren etwa 20% der Teilnehmerinnen zu Studienbeginn mit HPV 16 und/oder 18 infiziert. 93% hatten schon einmal Geschlechtsverkehr, wobei mindestens die Hälfte nur einen oder zwei verschiedene Sexualpartner hatten. Frauen mit mehr als vier verschiedenen Partnern durften nicht teilnehmen.

* Die Marketingaktivitäten tragen bereits Früchte: Nach Aussagen der Firma übersteigen die Verkaufszahlen von GARDASIL in Europa alle Erwartungen. Besonders stark ist der Umsatz in den Ländern, in denen der Impfstoff rasch von nationalen Behörden empfohlen wurde, nämlich in Deutschland, Österreich und Schweden.³

** CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie; 1 leichte, 2 mäßiggradige, 3 hochgradige Dysplasie oder Carcinoma in situ.