

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Risedronat: ACTONEL (A, CH)

Humaner Papillomvirus-Impfstoff, Typ 6, 11, 16, 18: GARDASIL (A, CH)

Humaner Papillomvirus-Impfstoff, Typ 16, 18: CERVARIX (A)

Zulassungsstudie nach erneuter Randomisierung um zweimal drei Jahre zu verlängern.⁶

Unerwünschte gastrointestinale Effekte wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall kommen im Rahmen der infusionsbedingten Beschwerden häufig vor.⁶ Die unter oralen Bisphosphonaten gefürchteten Schleimhautschäden des oberen Magen-Darm-Traktes sind zwar unter intravenöser Verabreichung kein auffälliges Problem. Die Fachinformation zu Zoledronat führt jedoch auch Ösophagitis als gelegentlich auf.¹ Wie andere Bisphosphonate kann auch Zoledronat gelegentlich **Entzündungen des Auges** wie Konjunktivitis oder Uveitis auslösen (vgl. a-t 2001; 32: 122).^{1,9}

In der Zulassungsstudie geht die Anwendung von Zoledronat mit signifikant erhöhtem Risiko eines schwerwiegenden **Vorhofflimmerns** einher (1,3% vs. 0,4%).^{5,9} Auch Herzrhythmusstörungen insgesamt kommen unter Verum deutlich häufiger vor (6,9% vs. 5,3%).⁵ Der Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang wird gestützt durch Ergebnisse der FIT-Studie, in der schwerwiegendes Vorhofflimmern unter Alendronat tendenziell ebenfalls häufiger auftritt als unter Placebo (1,5% vs. 1,0%; p = 0,07; a-t 2007; 38: 50).¹⁷ In der – allerdings deutlich kleineren und daher weniger aussagekräftigen – zweiten HORIZON-Studie mit Zoledronat und in placebokontrollierten Phase-III-Studien mit Risedronat (ACTONEL u.a.) wird der Befund jedoch nicht bestätigt.^{8,18} Als potenzielle Wirkmechanismen werden Effekte auf Kalziumstoffwechsel und Zytokinfreisetzung diskutiert.⁶

KOSTEN: Einmal jährlich infundiertes Zoledronat (ACLASTA) in einer Dosis von 5 mg verteuert die Osteoporosebehandlung mit jährlichen Kosten von 562 € gegenüber einem Alendronat-Generikum (ALENDRON BETA: 342 €/Jahr für täglich 10 mg) um 64% und ist etwas teurer als das Alendronat-Original FOSAMAX (550 €/Jahr).

ZOLEDRONAT IM KOSTENVERGLEICH (€)			Deutschland		Österreich	
Zoledronat			OP	Jahr*	OP	Jahr*
ACLASTA 5 mg	Novartis	1 Inf.Fl.	561,63	561,63	683,45	683,45
Alendronat						
FOSAMAX 10 mg	MSD	112 Tbl. 28 Tbl.	168,63	549,55		
ALENDRON BETA 10 mg	betapharm	112 Tbl.	105,03	342,29	39,40	513,61

* bezogen auf jährlich 5 mg (Zoledronat) bzw. täglich 10 mg (Alendronat)

■ Das einmal jährlich i.v. infundierte Bisphosphonat Zoledronat (ACLASTA) senkt bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose innerhalb von drei Jahren das Frakturrisiko einschließlich Hüft- und Wirbelfrakturen.

■ Ein Wirkvorteil gegenüber per os eingenommenen Bisphosphonaten wie Alendronat (FOSAMAX u.a.) ist nicht belegt.

■ Mit häufigen infusionsbedingten Beschwerden ist zu rechnen. Zoledronat kann Nierenfunktionsstörungen bis hin zum Nierenversagen auslösen. Akutes Nierenversagen ist in der Zulassungsstudie bei 0,2% der Anwenderinnen beschrieben.

■ Daten zur langfristigen Auswirkung auf Stoffwechsel und Stabilität der Knochen fehlen. Bei Krebspatienten scheint das Risiko von Kiefernekrosen unter Zoledronat höher zu sein als unter anderen Bisphosphonaten.

■ Die einmal jährliche Infusion kann die Osteoporosebehandlung gegenüber der relativ aufwändigen Einnahme per os erleichtern. Aufgrund des geringeren Erprobungsgrades und des Hinweises auf ein renales Risiko erachten wir das bis zu 60% teurere Zoledronat jedoch als Reservemittel. Es kommt für Frauen in Betracht, die per os anwendbare Bisphosphonate wie Alendronat zum Beispiel wegen Ösophaguserkrankungen nicht einnehmen dürfen oder nicht vertragen.

■ Wie für andere Bisphosphonate sehen wir auch für Zoledronat eine Indikation nur bei schwerer manifester Osteoporose und nur für eine Dauer, für die Nutzenbelege aus kontrollierten Langzeitstudien vorliegen, also für drei Jahre. Wenn nach akutem osteoporotischen Kno-

chenbruch eine Bisphosphonattherapie begonnen werden soll, sollte die Frakturheilung abgewartet werden.

(R = randomisierte Studie)

- 1 Novartis Pharma: Fachinformation ACLASTA, Stand Aug. 2007
- 2 Novartis Pharma: Fachinformation ZOMETA, Stand Juni 2007
- 3 OTT, S.M.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90: 1897-9
- R 4 REID, I.R. et al.: N. Engl. J. Med. 2002; 346: 653-61
- R 5 BLACK, D.M. et al.: N. Engl. J. Med. 2007; 356: 1809-22
- 6 EMEA: Europ. Beurteilungsbericht (EPAR) ACLASTA, Stand Okt. 2007 zu finden unter: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>
- R 7 BLACK, D.M. et al.: Lancet 1996; 348: 1535-41
- R 8 LYLES, K.W. et al.: N. Engl. J. Med. 2007; 357: 1799-809
- 9 Novartis: US-amerikan. Produktinformation RECLAST, Stand Aug. 2007
- 10 Aust. Adv. Drug Reactions Bull. 2007; 26: 18-9
- 11 DURIE, B.: Oncology Drug Advisory Committee Meeting, 4. März 2005; <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/transcripts/2005-4095T2.pdf>
- 12 WOO, S.-B. et al.: Ann. Intern. Med. 2006; 144: 753-61
- 13 DURIE, B.G.M. et al.: N. Engl. J. Med. 2005; 353: 99-101
- 14 BILEZIKIAN, J.P.: N. Engl. J. Med. 2006; 355: 2278-81
- 15 ODVINA, C.V. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90: 1294-301
- 16 GOH, S.K. et al.: J. Bone Joint Surg. Br. 2007; 89-B: 349-53
- 17 CUMMINGS, S.R. et al.: N. Engl. J. Med. 2007; 356: 1895-6
- 18 KARAM, R. et al.: N. Engl. J. Med. 2007; 357: 712-3

ZWEITER ▼HPV-IMPFFSTOFF CERVARIX

Seit Oktober bietet GlaxoSmithKline (GSK) mit CERVARIX den zweiten ▼Impfstoff gegen humane Papillomviren (HPV) zur Vorbeugung von höhergradigen intraepithelialen Neoplasien (CIN* 2 und 3) und Karzinomen des Gebärmutterhalses an, soweit diese durch die HPV-Typen 16 und 18 verursacht werden.¹ Im Gegensatz zu der seit einem Jahr verfügbaren HPV-Vakzine GARDASIL (a-t 2007; 38: 57-9; 2006; 37: 117-9) enthält CERVARIX nur Eiweißstrukturen der beiden onkogenen HPV-Typen 16 und 18. Es schützt daher nicht vor Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die überwiegend durch die in GARDASIL zusätzlich enthaltenen Niedrigrisiko-Typen 6 und 11 hervorgerufen werden. CERVARIX ist für Mädchen und junge Frauen zwischen 10 und 25 Jahren zugelassen. In den USA hat der Hersteller einen Antrag auf Zulassung erst im März gestellt, mit einer Entscheidung ist frühestens Anfang 2008 zu rechnen.²

Mit einem monatlichen Umsatz von 25 Mio. € (Herstellereingabepreis) ist GARDASIL seit Monaten umsatzstärkstes Arzneimittel in Deutschland.³ GSK sieht die Vorteile von CERVARIX („verstärkte Immunantwort“⁴) in höheren Antikörpertitern und einer langanhaltenden Immunantwort aufgrund eines neuartigen Adjuvans.⁵ Die Firma hat im Januar 2007 eine direkte Vergleichsstudie begonnen, in der primär die Immunogenität beider Impfstoffe geprüft werden soll.²

EIGENSCHAFTEN: Wie GARDASIL basiert die Immunogenität von CERVARIX auf virusähnlichen Partikeln des Hauptkapsidproteins des HP-Virus, die keine virale DNA enthalten und daher nicht infektiös sind. Diese werden bei GARDASIL von Hefezellen produziert, bei CERVARIX von Insektenzellen. Die Vakzine ist der erste zur Anwendung beim Menschen bestimmte Impfstoff, bei dem das so genannte Baculovirus-Expression-Vektor-System** Verwendung findet.⁶ Außerdem enthält sie als Adjuvans Monophosphoryl Lipid A, ein gereinigtes bakterielles Lipid, das die Immunreaktion verstärken soll und zur weiteren Erhöhung der Immunogenität mit den Eiweißpartikeln an eine Aluminiumverbindung adsorbiert (gebunden) ist.⁶

Für die Grundimmunisierung werden jeweils 0,5 ml an Tag 1 und nach einem (GARDASIL nach zwei) sowie nach sechs Monaten intramuskulär injiziert. Daten zur gleichzeitigen Anwendung mit anderen Impfstoffen liegen nicht vor.¹

IMMUNOGENITÄT: Ein minimal schützender Antikörper-Titer ist für HPV-Impfstoffe nach wie vor nicht bekannt.⁶ Nach Daten aus einer Zwischenanalyse der Extensionsphase einer Studie, an der nur 70% der ursprünglich randomisierten Frauen teilnehmen, lassen sich durchschnittlich 54 Monate nach Grundimmunisierung mit CERVARIX bei mehr als

* CIN 1 = geringgradige (leichte) Dysplasie
CIN 2 = mäßiggradige (mittelschwere) Dysplasie

** Baculoviren sind auf bestimmte Insekten spezialisiert. Sie werden seit den 1940er Jahren als Biopestizide in Getreidefeldern eingesetzt, um Schadinsekten zu dezimieren, und seit den 1990er Jahren zur Produktion von Eukaryonten-Proteinen. Dazu wird ihnen ein Gen eingeschleust, das sie zur Produktion der gewünschten Eiweiße befähigt.