

Jahrgang 31

Nummer 2/2009

**Kombinierte nicht-orale Kontrazeptiva** (P. Ritzmann, S. Bruderer) ..... 5

Statt mit einem oralen Kombinationspräparat kann auch mit einem Hormonpflaster oder mit einem hormonhaltigen Vaginalring verhütet werden. Da das aktuell erhältliche Matrixpflaster zu vergleichsweise hohen Östrogenspiegeln führt, kommt es nur ausnahmsweise in Betracht. Der Vaginalring scheint ähnliche Vor- und Nachteile wie die oralen Kombinationen aufzuweisen.

**Lapatinib** (UP. Masche) ..... 7

Dieser neue Tyrosinkinasehemmer kann bei einem metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen HER-2-positiven Mammakarzinom in Kombination mit Capecitabin verwendet werden. Bisher liegen erst beschränkte Daten zur Wirksamkeit des neuen Mittels vor.

## Synopsis

### Kombinierte nicht-orale Kontrazeptiva

P. Ritzmann, S. Bruderer

Hormonale Verhütungsmethoden haben in den letzten 50 Jahren die Gesellschaft tiefgreifend verändert. Kombinierte orale Kontrazeptiva, die «Pille», sind auch heute noch die am häufigsten verwendete Schwangerschafts-Verhütungsmethode. Mit der zyklischen Anwendung von kombinierten Östrogen-Gestagen-Präparaten wird die Gonadotropinproduktion gehemmt und dadurch eine Ovulation verhindert. Weitere Wirkungen, die zur antikonzeptiven Wirksamkeit beitragen, sind Veränderungen der Viskosität des Zervixschleims, des Endometriums und der Eileitermotilität.

In den letzten Jahren wurden mit einem Hormonpflaster (Evra®) und einem Vaginalring (NuvaRing®) kombinierte Kontrazeptiva eingeführt, die nicht oral verwendet werden müssen und bisher in unserer Zeitschrift noch nicht besprochen wurden.

#### Zusammensetzung

##### *Ethinylestradiol/Norelgestromin-Pflaster*

Das wöchentlich zu wechselnde Matrixpflaster enthält wie alle heute erhältlichen kombinierten oralen Kontrazeptiva als Östrogen Ethinylestradiol (600 µg pro Pflaster). Als Gestagen kommt Norelgestromin (6 mg pro Pflaster) zur Anwendung, der aktive Metabolit von Norgestimat, das z.B. in Cilest® enthalten ist.

##### *Ethinylestradiol/Etonogestrel-Vaginalring*

Der monatlich anzuwendende Vaginalring besteht aus einem Polymer und enthält ebenfalls Ethinylestradiol (11,7 mg), als

Gestagen hingegen Etonogestrel (2,7 mg), den aktiven Metaboliten von Desogestrel, das z.B. in Marvelon® und Mercilon® enthalten ist und zu den Gestagenen der «dritten Generation» gezählt wird.

#### Pharmakokinetik

##### *Ethinylestradiol/Norelgestromin-Pflaster*

Das Hormonpflaster hat eine Fläche von 20 cm<sup>2</sup> und gibt im Durchschnitt täglich 20 µg Ethinylestradiol und 150 µg Norelgestromin über die Haut in den Körper ab. Sowohl Norelgestromin als auch Ethinylestradiol erreichen im Blut nach etwa 48 Stunden stabile Spiegel. Im Fließgleichgewicht liegen die Konzentrationen von Norelgestromin und Ethinylestradiol bei 0,8 ng/ml bzw. 50 pg/ml. Die Verfügbarkeit ist bei der Anwendung an Gesäss, Oberarm oder Oberkörper ähnlich, bei der Anwendung am Bauch etwa 20% niedriger, was für eine antikonzeptive Wirkung aber genügt.<sup>1</sup> Gemäss einer kleineren Studie wird die systemische Verfügbarkeit der Wirkstoffe durch die Bedingungen in einem Fitnessclub mit Sauna, Whirlpool, Laufband und Kaltwasserbad nicht wesentlich beeinträchtigt.<sup>2</sup>

##### *Ethinylestradiol/Etonogestrel-Vaginalring*

Die Freisetzung aus dem Vaginalring wird mit täglich 15 µg Ethinylestradiol und 120 µg Etonogestrel angegeben, die durch die Vaginalschleimhaut resorbiert werden. Spitzenspiegel im Plasma für beide Substanzen werden in der ersten Anwendungswoche erreicht. Mit Durchschnittswerten von 35 pg/ml und 1700 pg/ml sind diese deutlich niedriger als nach Einnahme einer Pille mit 30 µg Ethinylestradiol und 150 µg Desogestrel (Marvelon®). Die systemisch verfügbare Östrogenmenge (Fläche unter der Kurve = AUC) beträgt für den Vaginalring etwa 50% derjenigen von Marvelon®, während die Gestagenmenge vergleichbar ist. Im Laufe einer dreiwöchigen Anwendung des Vaginalrings sinken die Plasmaspiegel der Wirkstoffe leicht ab.<sup>3</sup>

#### Vergleich / Gemeinsamkeiten

In einem direkten Vergleich von Matrixpflaster, Vaginalring und einem oralen Kontrazeptivum mit 35 µg Ethinylestradiol

war die systemisch verfügbare Ethinylestradiolmenge am grössten mit dem Pflaster (1,6 mal grösser als mit der Pille) und am kleinsten mit dem Vaginalring (2,1 mal kleiner als mit der Pille).<sup>4</sup>

Ethinylestradiol, Norelgestromin wie auch Etonogestrel werden in der Leber metabolisiert. Am Metabolismus beteiligt ist bei allen das Isoenzym CYP3A4. Beim Metabolismus von Norelgestromin spielt ausserdem CYP2A6 eine Rolle. Die Metaboliten von Ethinylestradiol sind wenig hormonell aktiv. Aktive Metaboliten von Etonogestrel sind nicht bekannt, hingegen ist Norgestrel ein aktiver Metabolit von Norelgestromin. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Ethinylestradiol beträgt etwa 17 bis 20 Stunden, diejenige von Norelgestromin und Etonogestrel etwa 28 bis 30 Stunden.<sup>1,3</sup>

### Klinische Studien

Beide Präparate wurden bezüglich ihrer empfängnisverhütenden Wirkung in unkontrollierten Studien untersucht und in randomisierten Studien mit kombinierten oralen Kontrazeptiva verglichen. Placebokontrollierte Studien wurden verständlicherweise nicht durchgeführt.

#### *Ethinylestradiol/Norelgestromin-Pflaster*

In einer offen geführten randomisierten Studie bei 1417 gesunden Frauen wurde das Matrixpflaster über die Dauer von 13 Zyklen mit einem oralen Dreiphasenpräparat mit Ethinylestradiol und Levonorgestrel verglichen. Ungewollte Schwangerschaften traten etwas häufiger in der Gruppe mit der Pille auf (2,2 gegenüber 1,2 pro 100 Frauen/Jahr). Der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Die korrekte Anwendung war etwas häufiger mit dem Pflaster als mit der Pille (88% gegenüber 78% aller Zyklen).<sup>5</sup>

In einer anderen randomisierten Studie, die im Detail nicht veröffentlicht wurde, wurde ein monophasisches orales Kontrazeptivum mit 20 µg Ethinylestradiol und 150 µg Desogestrel (Mercilon®) als Vergleichspräparat verwendet. Auch in dieser Studie waren Pflaster und Pille ähnlich wirksam. Ungewollte Schwangerschaften traten unter Behandlung mit dem Pflaster in 0,9 pro 100 Frauen/Jahr auf. Noch etwas tiefer war die Schwangerschaftsrate in einer unkontrollierten Studie bei 1664 Frauen (0,7). Alle drei Studien zusammengefasst wurden 15 Schwangerschaften beobachtet, was einer Rate von 0,9 pro 100 Frauen/Jahr entspricht. Fünf der betroffenen Frauen hatten ein Körpergewicht von über 90 kg.<sup>6</sup>

Gemäss einer Kohorten- und Fall-Kontroll-Studie, deren Daten aus britischen Allgemeinpraxen stammen, ist das Risiko für eine Schwangerschaft unter einer hormonellen Kontrazeption generell tiefer als in den zitierten kontrollierten Studien (0,2 pro 100 Frauen/Jahr). In dieser Studie war das Schwangerschaftsrisiko für Frauen mit dem Hormonpflaster tendenziell etwas höher als mit kombinierten oralen Kontrazeptiva.<sup>7</sup>

#### *Ethinylestradiol/Etonogestrel-Vaginalring*

In zwei Beobachtungsstudien bei jeweils etwa 1200 Frauen betrug das Risiko für eine Schwangerschaft 1,2 auf 100 Frauen pro Jahr. In der einen Studie, die in Europa durchgeführt wurde, wurden 6 Schwangerschaften beobachtet (0,7 Schwangerschaften pro 100 Frauen/Jahr). In der anderen, in Nordamerika durchgeführten Studie war das Schwangerschaftsrisiko etwas höher: Die 15 beobachteten Schwangerschaften entsprechen 1,8 pro 100 Frauen/Jahr. Als Ursache des Unterschieds werden

häufigere Anwendungsfehler in der amerikanischen Studie angenommen.<sup>8</sup>

In einer offen geführten randomisierten Studie bei 1030 Frauen wurde der Vaginalring über 13 Zyklen hinweg mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum mit 30 µg Ethinylestradiol und 150 µg Levonorgestrel (entsprechend Microgynon® 30) verglichen. Es wurden in beiden Gruppen 5 Schwangerschaften beobachtet, dies entspricht 1,2 Schwangerschaften pro 100 Frauen/Jahr. Die Compliance war in beiden Gruppen sehr hoch und die Akzeptanz der Methode in beiden Gruppen ähnlich.<sup>9</sup>

In einer weiteren, ähnlich angelegten Studie bei 983 Frauen wurde als Vergleichskontrazeptivum eine Pille mit 30 µg Ethinylestradiol und 3 mg Drospirenon (Yasmin®) gewählt. Es wurden 1 Schwangerschaft in der Vaginalring-Gruppe und 4 in der Kontrollgruppe beobachtet (0,3 gegenüber 1,0 Schwangerschaften pro 100 Frauen/Jahr, Unterschied nicht signifikant). Die Akzeptanz der Methode war in beiden Gruppen ähnlich.<sup>10</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Typische unerwünschte Wirkungen der kombinierten Kontrazeptiva sind Kopfschmerzen und Übelkeit, Brustspannen, Gewichtszunahme und emotionale Störungen. Weitere häufigere Nebenwirkungen sind Schwindel, Migräne, Juckreiz und verstärkte Akne. Eine Veränderung der Menstruation ist die Regel und kann durchaus erwünscht sein (schwächere Blutung, weniger Schmerzen), vor allem, wenn Frauen zuvor an Menorrhagien oder Dysmenorrhoe gelitten haben. Allerdings können auch unerwünschte Zwischenblutungen, häufigere oder verlängerte Blutungen und Ovarialzysten auftreten. Das Hormonpflaster und der Vaginalring scheinen in Bezug auf diese unerwünschten Wirkungen den kombinierten oralen Kontrazeptiva zu gleichen. Es gibt zur Zeit keine verlässlichen Daten, die einen klaren Vor- oder Nachteil der parenteralen Applikation in dieser Beziehung dokumentieren würden. Da die Östrogenmenge, die systemisch verfügbar wird, beim Pflaster höher ist als bei einer niedrigdosierten Pille, könnten östrogenabhängige Nebenwirkungen (z.B. Brustspannen, Migräne) häufiger auftreten. Hingegen könnten Veränderungen der Menstruationsblutung und Zwischenblutungen beim Vaginalring häufiger sein als bei einer klassischen Pille.

Eine der wichtigsten unerwünschten Wirkungen der kombinierten Kontrazeptiva ist ein *erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse*. Gemäss den Daten, die der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) vorliegen, verursacht das Hormonpflaster häufiger thromboembolische Komplikationen als orale Kontrazeptiva; in zwei epidemiologischen Studien war die Inzidenz dieser Komplikation rund doppelt so hoch (und in einer weiteren Studie ungefähr gleich hoch) wie unter oralen Kontrazeptiva.<sup>11</sup> Dies würde zu einer im Vergleich mit oralen Kontrazeptiva höheren Östrogenexposition passen. Die FDA hat deshalb im Jahr 2008 verlangt, dass auf die höhere Östrogenexposition im Packungsprospekt speziell hingewiesen wird.

Unter kombinierten Kontrazeptiva steigen häufig die Cholesterinwerte (sowohl HDL- als auch LDL-Werte) und/oder die Transaminasen leicht an. Ausserdem kann die Glukosetoleranz vermindert sein. Seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen sind Tumoren der Brust, der Zervix oder der Leber.

Lokale Irritationen sind bei beiden Präparaten relativ häufig: beim Pflaster in Form von Hautreizungen, beim Vaginalring als Fluor bzw. Vaginitis. Die kontrazeptive Wirkung kann un-

terbrochen werden, wenn sich das Pflaster ablöst oder der Ring ausgestossen wird oder (seltenerweise) bricht.

Kombinierte Antikonzeptiva sollen in der Schwangerschaft und in der Stillzeit (Veränderung der Muttermilch) nicht verwendet werden.

#### Interaktionen

Induktoren von CYP3A4 führen zu einer Abnahme der Ethinylestradiolspiegel, was die empfängnisverhütende Wirkung der kombinierten Kontrazeptiva vermindern kann. Dazu zählen insbesondere Antiepileptika wie Carbamazepin (Tegretol® u.a.), Rifampicin (Rimactan®) und die rezeptfrei erhältlichen Johanniskrautpräparate. Auch Antibiotika wie Amoxicillin (Clamoxyl® u.a.) oder Tetrazykline können die kontrazeptive Wirkung reduzieren, möglicherweise über eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs von Ethinylestradiol.

#### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Evra® ist ein Matrixpflaster mit einem Gesamtgehalt von 600 µg Ethinylestradiol und 6 mg Norelgestromin und ist als Kontrazeptivum zugelassen, aber – wie andere Kontrazeptiva – nicht kassenzulässig. Ein Pflaster wird üblicherweise erstmals zu Beginn der Periode auf Oberkörper, Oberarm, Gesäss oder Bauch aufgeklebt. Nach jeweils einer Woche wird ein neues Pflaster aufgeklebt und nach drei Wochen Anwendung wird eine Woche ohne aufgeklebtes Pflaster eingeschoben. In dieser Woche kommt es in der Regel zu einer Entzugsblutung.

NuvaRing® ist ein als Kontrazeptivum zugelassener Vaginalring mit einem Gesamtgehalt von 2,7 mg Ethinylestradiol und 11,7 mg Etonogestrel. Der Vaginalring wird üblicherweise erstmals zu Beginn der Periode von der Anwenderin selbst in die Scheide eingeführt. Nach drei Wochen wird der Ring entfernt, worauf es in der Regel zu einer Entzugsblutung kommt. Nach einer Woche Pause wird ein neuer Ring eingeführt.

Die Kosten für einen Zyklus (3 Pflaster oder 1 Ring) betragen bei Verwendung der grössten Packung CHF 24.75 (Pflaster) und CHF 23.30 (Ring). Das ist mehr als das Doppelte eines günstigen oralen Kontrazeptivums.

Für beide Präparate gelten die gleichen Kontraindikationen wie für kombinierte orale Kontrazeptiva. Dazu zählen insbesondere vorausgegangene venöse oder arterielle Thrombosen, Lungenembolien und ein Diabetes mit Gefässeränderungen.

#### Kommentar

*Matrixpflaster und Vaginalring ermöglichen eine zuverlässige kombinierte hormonelle Kontrazeption ohne tägliche Pilleneinnahme. Ob sich mit einer deshalb verbesserten Compliance in der Praxis eine bessere Antikonzeption als mit der Pille erreichen lässt, ist bisher nicht überzeugend belegt. Auch bezüglich Verträglichkeit schneidet die parenterale Applikation nicht besser ab. Beide Präparate verursachen ausserdem relativ häufig lokale Irritationen und sind in der Anwendung vergleichsweise teuer. In Anbetracht der im Vergleich mit den heute üblichen «Mikropillen» höheren Östrogenexposition und dem damit verbundenen Thromboembolierisiko eignet sich das Hormonpflaster wohl nur ausnahmsweise als Alternative zur oralen Kontrazeption. Der Vaginalring kann wegen der geringeren Östrogenexposition als akzeptablere Applikationsart bezeichnet werden, wenn eine kombinierte hormonelle Antikonzeption gewünscht wird, eine tägliche Pilleneinnahme aber nicht zumutbar erscheint.*

#### Literatur

- 1 Abrams LS et al. Br J Clin Pharmacol 2002; 53: 141-6
- 2 Abrams LS et al. J Clin Pharmacol 2001; 41: 1301-9
- 3 Timmer CJ, Mulders TM. Clin Pharmacokinet 2000; 39: 233-42
- 4 Van den Heuvel MW et al. Contraception 2005; 72: 168-74
- 5 Audet MC et al. JAMA 2001; 285: 2347-54
- 6 [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2001/021-180\\_Ortho%20EVRA\\_medr\\_P1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/021-180_Ortho%20EVRA_medr_P1.pdf)
- 7 Jick SS et al. Contraception 2009; 80: 142-51
- 8 Roumen FJ. Ther Clin Risk Manag 2008; 4: 441-51
- 9 Oddsson K et al. Contraception 2005; 71: 176-82
- 10 Ahrendt HJ et al. Contraception 2006; 74: 451-7
- 11 [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/021180s026lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021180s026lbl.pdf)

---

## Synopsis

---

### Lapatinib

UP. Masche

Lapatinib (Tyverb®) wird zur Behandlung bei fortgeschrittenem Mammakarzinom empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Zur Gruppe der EGF-Rezeptoren («epidermal growth factor receptors») gehören vier transmembranäre Rezeptoren, die mit den Abkürzungen ErbB1 (EGFR, HER-1), ErbB2 (HER-2), ErbB3 (HER-3) und ErbB4 (HER-4) bezeichnet werden. Sie sind an der Regulierung des Zellwachstums beteiligt, indem ihr intrazellulärer Teil als Tyrosinkinase fungiert. In Mammakarzinom-Zellen findet sich in je 20 bis 30% der Fälle eine verstärkte Expression von HER-1 oder HER-2.

Lapatinib, ein 4-Anilinoquinazolin-Derivat, blockiert intrazellulär sowohl HER-1- wie HER-2-Rezeptoren. Dadurch wird deren Phosphorylierung und damit die weitere Signalübertragung unterbunden. Als eine andere Substanz, die ebenfalls HER-2 blockiert, kennt man den monoklonalen Antikörper *Trastuzumab* (Herceptin®), der sich im Unterschied zu Lapatinib aber an den *extrazellulären* Teil des Rezeptors bindet.<sup>1,2</sup>

#### Pharmakokinetik

Wegen seiner geringen Löslichkeit wird Lapatinib nur langsam und unvollständig resorbiert. Die Plasmaspitzenkonzentration ist nach durchschnittlich 4 Stunden erreicht, und die biologische Verfügbarkeit wird auf weniger als 25% geschätzt. Gleichzeitig eingenommenes Essen verzögert die Aufnahme zusätzlich, erhöht aber je nach Fettgehalt die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um etwa das 2- bis 4-fache. Lapatinib wird umfassend über Zytochrome metabolisiert; daran sind hauptsächlich CYP3A4/5 und etwas weniger CYP2C8 beteiligt, aber auch CYP1A2, CYP2D6 und CYP2C9/19. Die Metaboliten werden grösstenteils über den Stuhl eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt nach einer einzelnen Dosis 14 Stunden, im Fließgleichgewicht («steady state») 24 Stunden. Bei mittelgradiger bis schwerer Leberinsuffizienz erhöht sich die Lapatinib-Exposition um 56 bis 85%.<sup>3</sup>

## Klinische Studien

Die Hauptstudie, auf welcher der aktuelle Zulassungsstatus von Lapatinib beruht, umfasste 399 Frauen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden HER2-positiven Mammakarzinom (Stadien III<sub>B</sub>, III<sub>C</sub> oder IV). Einschlusskriterium war, dass sie vorgängig mindestens ein Anthrazyklin, ein Taxan und Trastuzumab bekommen hatten. Randomisiert, aber offen geführt behandelte man sie entweder mit *Capecitabin* (Xeloda<sup>®</sup>, 2-mal 1000 mg/m<sup>2</sup>/Tag) plus Lapatinib (1250 mg/Tag) oder mit *Capecitabin* (2-mal 1250 mg/m<sup>2</sup>/Tag) allein. Lapatinib wurde kontinuierlich verabreicht, *Capecitabin* dagegen zyklisch, jeweils an 2 von 3 Wochen. Die Zeit, die bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Tod verstrich – der primäre Endpunkt –, dauerte mit der *Capecitabin*/Lapatinib-Kombination im Median 6,2 Monate, mit der *Capecitabin*-Monotherapie 4,3 Monate.<sup>4,5</sup> Mit der Kombination liess sich auch die Gesamtüberlebenszeit geringgradig (jedoch nicht signifikant) verlängern: gemäss einer aufdatierten Analyse betrug die Medianwerte 74 Wochen bzw. 66 Wochen.<sup>3</sup> Ohnedies wohnt der Studie zu wenig «Power» inne, um bei der Gesamtüberlebenszeit einen Unterschied festmachen zu können.

Die andere grosse Studie, die bis anhin in vollem Umfang publiziert ist, bietet lediglich ergänzende Informationen. 579 Frauen mit metastasierendem Mammakarzinom, bei denen der HER2-Status negativ oder nicht bekannt war, behandelte man mit *Paclitaxel* (Taxol<sup>®</sup> u.a., 175 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen); zusätzlich erhielten sie doppelblind Lapatinib (1500 mg/Tag) oder Placebo. Die progressionsfreie und die gesamte Überlebenszeit liessen sich durch die Zugabe von Lapatinib zwar ausdehnen, doch war die Differenz gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant. Einzig die Patientinnen, die retrospektiv einem positivem HER2-Status zugeordnet werden konnten, vermochten von der Kombination zu profitieren.<sup>6</sup>

## Unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen, die man bei Lapatinib häufiger zählte als in den Kontrollgruppen, waren Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, Dyspepsie, Hautreaktionen (Ausschläge, palmar-plantare Erythrodyssäthese, Hautrockenheit), Schleimhautentzündungen, Rücken- und Extremitätenschmerzen, Schlaflosigkeit und Leberenzymveränderungen. Auch mit interstitiellen Lungenkrankheiten wurde das Mittel in Zusammenhang gebracht. Lapatinib kann zu einer Abnahme der linksventrikulären Funktion bzw. Auswurfsfraktion führen; das kardiotoxische Potential wird aber als geringer betrachtet als bei Trastuzumab.<sup>1,3</sup>

## Interaktionen

Hemmer und Induktoren von CYP3A4 können erhebliche Veränderungen der Lapatinib-Exposition bewirken. Weitere Interaktionsmöglichkeiten ergeben sich daraus, dass Lapatinib selbst gewisse Zytochrome hemmt (CYP3A4, CYP2C8) und dass es sowohl Hemmer wie zum Teil auch Substrat verschiedener Transportproteine ist (P-Glykoprotein, «breast cancer resistance protein» [BCRP], organischer Anionentransporter OATP1B1).

Da in vitro die Löslichkeit von Lapatinib oberhalb eines pH von 4 stark abnimmt, lässt sich nicht ausschliessen, dass die Resorption von Lapatinib durch magensäurehemmende Substanzen beeinträchtigt wird.

## Dosierung, Verabreichung, Kosten

Lapatinib (Tyverb<sup>®</sup>) wird als Tabletten zu 250 mg angeboten. Die Zulassung beschränkt sich momentan auf die Kombinationsbehandlung mit *Capecitabin* (Xeloda<sup>®</sup>) bei fortgeschrittenen HER2-positiven Mammakarzinomen, die auf Trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) nicht mehr ansprechen. Die Tagesdosis beträgt bei 1-mal 1250 mg, eine Stunde vor oder nach einer Mahlzeit genommen. Bei schwerer Leberinsuffizienz gilt Lapatinib als kontraindiziert. Die Verwendung von Lapatinib während der Schwangerschaft ist möglichst zu vermeiden; ebenso sollte eine Lapatinib-Behandlung nicht mit Stillen kombiniert werden.

Lapatinib ist limitiert kassenzulässig und kostet 4171.10 Franken pro Monat.

## Kommentar

*Es wird sich nicht behaupten lassen, dass Lapatinib mit einer fundierten Dokumentation glänze: dass die Zulassung auf einer einzigen Studie gründet und die Indikation entsprechend eingeschränkt formuliert ist, hinterlässt einen kümmerlichen Eindruck – umso mehr, als es bei dieser Studie auch nicht gelungen ist, der Behandlung mit Lapatinib einen signifikanten Vorteil bezüglich Gesamtüberlebenszeit abzugewinnen.*

*Die Situation beim metastasierenden Mammakarzinom ist nach wie vor die, dass man nur Palliativbehandlungen anbieten kann. Auch wenn dazu rund ein Dutzend Zytostatika zur Verfügung stehen, die man einzeln oder kombiniert einsetzen kann, sind keine Standardtherapien definiert, die ein Optimum bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit versprechen. In diesem grösseren Rahmen gesehen erscheint es umso fragwürdiger, dass Lapatinib bei solch geringem Erprobungsstand auf den Markt gebracht wird.*

## Literatur

- 1 Halterman PA. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 1255-66
- 2 Medina PJ, Goodin S. *Clin Ther* 2008; 30: 1426-47
- 3 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tyverb/H-795-en6.pdf>
- 4 Geyer CE et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-43
- 5 Cameron D et al. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 533-43
- 6 Di Leo A et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5544-52

## Externe Mitarbeiterin dieser Nummer:

Sandra Bruderer-Anastasi, dipl. Naturwissenschaftlerin ETH, Rietwisstr. 23, CH-9100 Herisau

# pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer  
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach  
Layout und Sekretariat: Verena Gysling  
Abonnementspreis für den Jahrgang 31 (2009, 20 Nummern): 102 Franken  
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: [www.infomed.org](http://www.infomed.org) – e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2009 Infomed Wil. All rights reserved.