

Jahrgang 17

Nummer 8/1995

Nicorandil (R. Majstorovic) 29

Ein Koronartherapeutikum, dessen gefässerweiternder Effekt auf der Öffnung von Kaliumkanälen und auf einer nitratähnlichen Wirkung beruht. Ob sich Nicorandil in seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit entscheidend von gewöhnlichen Nitraten unterscheidet, lässt sich noch nicht mit Sicherheit sagen.

Desogestrel und Gestoden erhöhen Thromboserisiko (E. Gysling) 31

Das Thromboserisiko moderner Kontrazeptiva ist sehr klein. Pillen, die Desogestrel oder Gestoden enthalten, erhöhen dieses Risiko aber nach noch unpublizierten Studien eindeutig. Es erscheint angezeigt, aus dieser Tatsache Konsequenzen zu ziehen.

Synopsis

Nicorandil

R. Majstorovic

Nicorandil (Dancor®), ein neues Arzneimittel mit zwei unterschiedlichen gefässerweiternden Wirkmechanismen, wird zur Behandlung der Angina pectoris empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Nicorandil ist ein Nicotinamid-Derivat mit einer Nitratgruppe. Die Substanz hat die Eigenschaften der Nitrate, wirkt aber zusätzlich als Aktivator der ATP-abhängigen Kaliumkanäle. Die *Öffnung der Kaliumkanäle* hat eine Hyperpolarisation der Zellmembran und damit eine Abnahme des intrazellulären Kalziums zur Folge. So wird eine Relaxation der glatten Muskelzelle und eine Vasodilatation erreicht.

Eine Behandlung mit Nicorandil führt zur Abnahme von Vor- und Nachlast des Herzens. Im Vergleich mit den bisher bekannten Nitraten hat Nicorandil eine stärkere Wirkung auf die Nachlast und den koronaren Blutfluss. Bei Ischämie scheint die Öffnung der Kaliumkanäle zudem einen zytrotektiven Effekt zu bewirken. Hohe Konzentrationen von Kaliumkanalöffnern haben in Tierversuchen arrhythmogene Eigenschaften gezeigt; beim Menschen fanden sich aber bisher unter Nicorandil keine ungünstigen Veränderungen der kardialen Elektrophysiologie.¹

Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung wird Nicorandil gastrointestinal rasch resorbiert. Das Medikament wird präsystemisch kaum metabolisiert; seine biologische Verfügbarkeit beträgt mindestens 75%. Maximale Plasmaspiegel sind nach etwa 30 Minuten erreicht. Erfolgt die Einnahme mit dem Essen zusammen,

so sind die Spitzenwerte etwas später festzustellen, gesamthaft wird jedoch die Resorption nicht beeinträchtigt. Für orale Dosen zwischen 5 und 40 mg ergibt sich eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmakonzentration.²

Das Medikament wird in der Leber einerseits zu einem inaktiven Alkohol-Metaboliten [N-(2-Hydroxyethyl)-Nicotinamid], andererseits zu Nicotinamid umgewandelt. Weitere metabolische Schritte führen zum Teil zur Bildung von Nicotinsäure und verwandten Metaboliten, die sich mit dem Pool von entsprechenden physiologisch entstandenen Nukleotiden vermischen. Die Plasmahalbwertszeit von Nicorandil beträgt knapp eine Stunde; bei wiederholter Verabreichung wird etwa 10% verzögert eliminiert. Im Urin findet sich praktisch kein unverändertes Nicorandil. Die Kinetik des Medikamentes ist daher bei Niereninsuffizienz und bei älteren Leuten praktisch unverändert. Es ist zur Zeit unklar, ob bei eingeschränkter Leberfunktion eine Dosisreduktion notwendig ist.²

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Nicorandil bei Angina pectoris ist relativ gut dokumentiert. Mehrere Vergleichstudien liegen vor.

Von besonderem Interesse sind *Vergleiche mit Nitraten*: In einer achtwöchigen doppelblinden Crossover-Studie war Nicorandil (2mal täglich 20 mg) bei 54 Personen mit stabiler koronarer Herzkrankheit und belastungsabhängiger Angina pectoris gleich wirksam wie *Isosorbid-5-mononitrat* (z.B. Corangin®, 2mal täglich 20 mg). Die Wirkung wurde mittels Belastungstests erfasst, die jeweils zwei Stunden nach Einnahme des Medikamentes durchgeführt wurden. Beide Medikamente verlängerten die Gesamtbelastungsdauer sowie die Zeit bis zum Auftreten einer ST-Senkung und/oder pektanginösen Beschwerden gegenüber den Ausgangswerten signifikant und fast im gleichen Ausmass. Auch die Zahl der Angina-pectoris-Anfälle konnte mit beiden Substanzen ähnlich – durchschnittlich von etwa 7 auf 3 Anfälle pro Woche – gesenkt werden.³ Nicorandil wurde auch mit *Isosorbiddinitrat* (Sorbidilat® u.a.) verglichen: 32 Personen mit koronarer Herzkrankheit erhielten Nicorandil, 34 erhielten Isosorbiddinitrat. Beide Medikamente wur-

den gleich dosiert: zuerst wurde für vier Wochen 3mal 10 mg täglich und nachher nochmals für vier Wochen 3mal 20 mg täglich gegeben. Auch in dieser Studie waren die verglichenen Medikamente gleichwertig; die höhere Dosis erwies sich in beiden Fällen als wirksamer.³

Nicorandil wurde in mehreren Studien mit *Betablockern* verglichen. Eine Doppelblindstudie umfasste 143 Personen mit stabiler Angina pectoris und dauerte sechs Wochen. In den ersten drei Wochen erhielten die Patienten entweder 2mal täglich 10 mg Nicorandil oder einmal täglich 50 mg *Atenolol* (z.B. Tenormin®). In den folgenden drei Wochen wurde die Dosis der Medikamente verdoppelt. Die beiden Medikamente hatten eine ähnlich günstige Wirkung auf die Gesamtbelastungsdauer und auf die Zeit bis zum Auftreten von pektanginösen Beschwerden. Dagegen wurde die Zeit bis zu einer signifikanten Senkung des ST-Segmentes im EKG von 50 mg Atenolol deutlich besser beeinflusst als von der niedrigeren Nicorandil-Dosis. Eine gleichwertige Wirkung liess sich erst mit der höheren Nicorandil-Dosis (2mal 20 mg/Tag) erreichen.⁴

In einem kleineren, ähnlich strukturierten Vergleich war Nicorandil in Dosen von täglich 2mal 10 bis 20 mg fast so wirksam wie *Propranolol* (z.B. Inderal®, 120 bis 240 mg/Tag). Mit den höheren Dosen dieser Medikamente konnte die Frequenz der Angina-pectoris-Anfälle bei 69 Patienten durchschnittlich auf etwa ein Drittel gesenkt werden. Belastungstests zeigten jedoch keine verlängerte Gesamtbelastungsdauer.⁵

Nicorandil zeigte sich in einer Doppelblindstudie auch ähnlich wirksam wie nicht-retardiertes *Nifedipin* (Adalat® u.a.). 58 Personen mit belastungsabhängiger Angina pectoris wurden während acht Wochen mit Nicorandil (2mal 10 bis 20 mg täglich) oder Nifedipin (2mal 20 mg) behandelt. Beide Medikamente verlängerten die mögliche Belastungsdauer (um etwa eine Minute) und die Zeit bis zum Auftreten von pektanginösen Beschwerden oder ST-Senkungen. Die höhere Nicorandil-Dosis war am wirksamsten; signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen fanden sich aber nicht. Die Zahl der Angina-pectoris-Anfälle war individuell sehr unterschiedlich und wurde von Nifedipin nicht verändert; unter Nicorandil traten durchschnittlich statt 4,3 nur 2,1 Anfälle pro Woche auf.⁶

Nicorandil ist noch in verschiedenen anderen Studien geprüft und u.a. auch mit Diltiazem (Dilzem® u.a.) und Molsidomin (Corvaton®) verglichen worden.

In bezug auf die *Wirkungsdauer* erlauben die Vergleichsstudien oft nur eine beschränkte Aussage, da die Belastungstests fast immer zwei Stunden nach Einnahme der Medikamente erfolgten. In mehreren Studien wurde aber auch (insbesondere für die höhere Nicorandil-Dosis) eine Senkung der Anfallsfrequenz dokumentiert. Es ist daher anzunehmen, dass die Verabreichung von *zwei Dosen täglich* genügt. Belastungstests, die erst 12 Stunden nach der Medikamenteneinnahme erfolgten, ergaben allerdings zum Teil keine signifikanten Unterschiede zu Placebo.^{5,7}

Unerwünschte Wirkungen

Kopfschmerzen sind die weitaus häufigste Nebenwirkung von Nicorandil. Zwischen 22 und 48% der in verschiedenen Studien Behandelten hatten unter den üblichen Nicorandil-Dosen leichte bis starke Kopfschmerzen, insbesondere am Anfang der Behandlung. Nicorandil führt gleich häufig zu Kopfschmerzen wie z.B. Isosorbiddinitrat.⁸

Gesamthaft verursachten Placebos oder aktive Vergleichsmedikamente weniger unerwünschte Wirkungen (etwa bei 33% der Patienten) als Nicorandil (52%). Rund 9% der Behandelten setzten deshalb Nicorandil ab (aktive Vergleichsmedikamente: 3%). Ausser Kopfschmerzen wurden beobachtet: Brechreiz/Erbrechen, Magen- oder Bauchbeschwerden, Schwindel. Nach hohen Einzeldosen ist vereinzelt ein Blutdruckabfall oder gar eine Synkope beobachtet worden.⁸

Die häufige Verabreichung von Nitraten führt in der Regel zu Toleranz, d.h. zum Wirkungsverlust. Die bisher vorliegenden Untersuchungen haben aber keine Hinweise auf eine Toleranzentwicklung unter Nicorandil ergeben. Das Medikament ist in offenen Studien monatelang wirksam geblieben.¹ Auch in der Studie, in der die Patienten das Medikament täglich dreimal erhielten, stellte sich keine Toleranz ein. Das Vergleichsmedikament Isosorbiddinitrat verursachte aber auch keine Toleranz.³

Interaktionen

Nicorandil scheint keine Interaktionen pharmakokinetischer Natur zu verursachen. Es kann aber die blutdrucksenkende Wirkung anderer Medikamente (z.B. von Betablockern) verstärken.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Nicorandil (Dancor®) ist als Tabletten zu 10 und zu 20 mg erhältlich und ist in der Schweiz kassenzulässig. Zur Behandlung der Angina pectoris sind täglich zwei Dosen zu 10 oder 20 mg notwendig. Da noch keine entsprechenden Erfahrungen vorliegen, soll das Medikament in Schwangerschaft und Stillzeit nicht verwendet werden. Eine Behandlung mit 2mal täglich 20 mg Nicorandil kostet CHF 86.20 pro Monat. Eine ähnlich wirksame Therapie mit einem Betablocker oder mit konventionellen Nitraten ist viel billiger (Beispiel: Sorbidilat® 100 mg/Tag kostet CHF 30.45 pro Monat).

Kommentar

Ob sich Nicorandil wegen seiner Eigenschaften als Kaliumkanalöffner entscheidend von anderen Nitraten unterscheidet, lässt sich vorläufig nicht festlegen. Sicher handelt es sich um ein Medikament, das sich in seiner Wirksamkeit z.B. gut mit Isosorbiddinitrat vergleichen lässt. Bei Angina pectoris ist ein langfristiger Nutzen hauptsächlich für die Betablocker nachgewiesen; Personen, die Betablocker vertragen, sollten deshalb primär mit diesen behandelt werden. Nitrate sind als Ergänzung oder als Alternative nützlich; «gewöhnliche» Nitrate sind jedoch besser dokumentiert und billiger als Nicorandil.

Literatur

- 1 Witchitz S, Darmon JY. Cardiovasc Drugs Ther 1995; 9: 237-43
- 2 Frydman A. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20 (Suppl 3): S34-S44
- 3 Döring G. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20 (Suppl 3): S74-S81
- 4 Krumenacker M, Roland E. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20 (Suppl 3): S93-S102
- 5 Meeter K et al. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20 (Suppl 3): S59-S66
- 6 Ulvenstam G et al. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20 (Suppl 3): S67-S73
- 7 Wagner G. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20 (Suppl 3): S86-S92
- 8 Frampton J et al. Drugs 1992; 44: 625-55

Desogestrel und Gestoden erhöhen Thromboserisiko

E. Gysling

Seit Jahren wird in Deutschland über ein erhöhtes Thromboserisiko von Kontrazeptiva, die Gestoden enthalten, diskutiert. Überzeugende Daten, dass Gestoden tatsächlich ein erhöhtes Risiko auslöse, waren bisher nicht vorhanden. Nun hat das britische «Committee on Safety of Medicines» (CSM) am 18. Oktober 1995 ein überraschtes Publikum nicht nur vor Gestoden, sondern auch vor Desogestrel gewarnt. Die Behörde hat damit eine Kontroverse ausgelöst, deren Ende noch nicht abzusehen ist.

Was steht hinter dem Rat, Kontrazeptiva mit Desogestrel oder Gestoden zu vermeiden?

Das CSM beruft sich auf die Resultate von *drei Studien*, die allerdings alle *noch nicht veröffentlicht* sind. Es handelt sich um eine von der Firma Schering finanzierte europäische («transnationale») Studie, eine internationale Studie der WHO und um die Analyse von britischen Allgemeinpraxis-Forschungsdaten. Alle diese drei Studien lassen annehmen, dass Desogestrel- und Gestoden-haltige Kontrazeptiva im Vergleich mit anderen modernen Kontrazeptiva *etwa das doppelte Thromboserisiko* aufweisen.

Gemäss den Angaben des CSM haben Frauen, die *keine* oralen Kontrazeptiva einnehmen, ein Thromboserisiko von 5 auf 100'000 Frauen pro Jahr. Die Einnahme von Ovulationshemmern mit niedrigem Östrogengehalt und *anderen* Gestagenen (z.B. Levonorgestrel) erhöht das Thromboserisiko auf 15 von 100'000 Anwenderinnen pro Jahr; enthält die Pille Desogestrel oder Gestoden, so steigt das Risiko auf etwa 30 von 100'000 Anwenderinnen pro Jahr. (Schwangere Frauen haben ein Thromboserisiko von etwa 60 von 100'000 Frauen pro Jahr.)¹ Da keine der erwähnten Studien prospektiver Natur war, sind die Resultate im einzelnen nicht über jeden Zweifel erhaben. Es ist aber bemerkenswert, dass drei voneinander unabhängige Untersuchungen zu einem *übereinstimmenden* Ergebnis kommen. Dies war offenbar auch der Grund, weshalb sich das CSM rasch zu einer energischen Warnung entschloss. Der Entscheid wurde in der Folge von der europäischen Arzneimittel-Kommission (CPMP) allerdings nicht sanktioniert. Dagegen haben sich die deutschen Arzneimittelbehörden für vorläufig bis Ende Juni 1996 gültige Einschränkungen entschieden.²

Störend an der aktuellen Sachlage ist insbesondere, dass wir alle als Nicht-Eingeweihte *bis auf weiteres einigermaßen «blind»* bleiben, da bis zur Publikation der entsprechenden Daten wohl noch einige Zeit verstreicht. Es ist deshalb nicht

verwunderlich, dass sich nicht nur die betroffenen Herstellerfirmen, sondern auch viele Fachleute vehement gegen die Empfehlungen der CSM wenden. Ein wichtiger Kritikpunkt betrifft das kardiovaskuläre Gesamtrisiko von Desogestrel und Gestoden: Diese Gestagene der «dritten Generation» wurden ja in erster Linie mit dem Versprechen einer besseren kardiovaskulären Verträglichkeit eingeführt. Da die neuen Gestagene die Blutlipide weniger beeinflussen als z.B. Norgestrel, konnte vermutet werden, sie hätten ein geringeres koronares Risiko. Wenn es sich nachweisen liesse, dass unter Desogestrel- oder Gestoden-haltigen Pillen weniger Herzinfarkte auftreten, so käme diesem günstigen Effekt wahrscheinlich grössere Bedeutung zu als der ungünstigen Beeinflussung der Thromboseinzidenz.³ Es scheint allerdings, dass das CSM diese Möglichkeit sehr sorgfältig geprüft hat: Hinweise auf eine signifikante Auswirkung auf die Infarktinzidenz fanden sich offenbar in keiner der drei vorliegenden Studien.⁴

Auch *in der Schweiz* nehmen viele Frauen Kontrazeptiva, die Desogestrel oder Gestoden enthalten (Markennamen siehe Tabelle 1). Wie können wir im besten Interesse der Anwenderinnen raten? Es scheint mir, vernünftige Empfehlungen seien auch ohne Kenntnisse der in den drei Studien gewonnenen Einzelresultate möglich. Zwei wesentliche Überlegungen sind dabei von Bedeutung: *Einerseits* besteht ein begründeter Verdacht, dass unter Desogestrel- und Gestoden-haltigen Kontrazeptiva mehr Thrombosen auftreten als unter anderen modernen Kontrazeptiva. Es handelt sich offensichtlich nicht um ein enormes Risiko; auch Pillen mit Desogestrel oder Gestoden sind «remarkably safe». Dass die beiden inkriminierten Gestagene das Thromboserisiko aber erhöhen, haben bisher weder die Herstellerfirmen noch die an den Studien beteiligten Fachleute bestritten. *Andererseits* fehlt der Nachweis einer vorteilhaften Beeinflussung des koronaren Risikos oder einer anderen relevanten Morbidität auch heute noch, mehr als zehn Jahre nach Einführung der Desogestrel- und Gestoden-haltigen Kontrazeptiva. Solange keine entsprechenden klinischen Daten vorhanden sind, ist es spekulativ, von der Wirkung auf die Blutlipide auf ein bestimmtes koronares Risiko zu schliessen. Zudem

Tabelle 1: In der Schweiz erhältliche Kontrazeptiva, die Desogestrel oder Gestoden enthalten.

Markennamen	Hormongehalt pro Pille
Gracial®	Biphasisches Präparat:
erste Phase:	0,04 mg EE + 0,025 mg Desogestrel
zweite Phase:	0,03 mg EE + 0,125 mg Desogestrel
Gynera®	0,03 mg EE + 0,075 mg Gestoden
Lovelle®	0,02 mg EE + 0,15 mg Desogestrel
Marvelon®	0,03 mg EE + 0,15 mg Desogestrel
Mercilon®	0,02 mg EE + 0,15 mg Desogestrel
Minulet®	0,03 mg EE + 0,075 mg Gestoden
Varnoline®	0,03 mg EE + 0,15 mg Desogestrel

EE = Ethinylestradiol

Korrigendum!

Tabelle 2: Empfehlungen des britischen Committee on Safety of Medicines⁵

1 Nach heutigem Wissen müssen keine neuen, zusätzlichen Risiken von oralen Kontrazeptiva, die Levonorgestrel, Norethisteron oder Etyndiol* enthalten, vermutet werden. Frauen, die solche Kontrazeptiva einnehmen, sollten informiert werden, dass für sie keine Notwendigkeit besteht, eine andere Pille zu nehmen.

2 Frauen, die orale Kontrazeptiva nehmen, die Desogestrel oder Gestoden enthalten, sollten ihren aktuellen Pillenzyklus keinesfalls abbrechen. Die Risiken einer ungewollten Schwangerschaft sind wesentlich grösser als diejenigen einer weiteren Einnahme dieser Pillen.

3 Kombinierte orale Kontrazeptiva, die Desogestrel oder Gestoden enthalten, sollten von Frauen mit Risikofaktoren für venöse Thromboembolien vermieden werden. Dies betrifft Frauen, die bereits früher eine Thrombose (beliebiger Ursache) hatten, übergewichtige Frauen (Körpermasseindex > 30 kg/m²) sowie solche mit Varizen.

4 Kombinierte orale Kontrazeptiva, die Desogestrel oder Gestoden enthalten, sollten nur von Frauen verwendet werden, die andere orale Kontrazeptiva nicht vertragen und die bereit sind, ein erhöhtes Thromboserisiko auf sich zu nehmen.

* Etyndiol ist in keinem der in der Schweiz erhältlichen Präparate enthalten.

scheintzwischenDesogestrel-undGestoden-haltigenPillen und anderen modernen Kontrazeptiva kein Unterschied in bezug auf die Inzidenz von zerebrovaskulären Insulten zu bestehen.

Wenn ich so das Pro und das Kontra abwäge, so gelange ich persönlich zum Schluss, die Empfehlungen des CSM seien auch für die Schweiz sinnvoll. Diese Empfehlungen, in Tabelle 2 wiedergegeben, sollten sicher nicht stur angewendet werden. Es gibt zweifellos Einzelfälle, in denen sich ein Desogestrel- oder Gestoden-haltiges Präparat als deutlich besser verträglich als andere Kontrazeptiva erwiesen hat. In diesen Fällen ist es denkbar, dass eine Frau im Interesse der besseren Verträglichkeit ein höheres Thromboserisiko in Kauf nehmen kann. Wichtig ist insbesondere, dass die Pille nicht unbedacht abgesetzt wird, da sonst natürlich mit einer Schwangerschaft und den damit verbundenen Risiken gerechnet werden muss! Leider erlauben die vorliegenden Informationen keinerlei Aussage zu Kontrazeptiva, die Norgestimat enthalten (in der Schweiz: Cilest®).

Literatur

- 1 Guillebaud J. Br Med J 1995; 311: 1111-2
 - 2 Anon. Scrip 1995; No 2076: 25
 - 3 Spitzer WO. Br Med J 1995; 311: 1162
 - 4 Rawlins M. Br Med J 1995; 311: 1232
 - 5 Anon. Reactions 1995; No 575: 3
-

Korrigenda

Prostata-Symptomen-Index

pharma-kritik 1995; 17 (Nummer 2): 5

Die Tabelle 1 mit den Grundlagen des Internationalen Prostata-Symptomen-Index muss folgendermassen ergänzt werden: Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum von *einem Monat vor der Befragung*.

Bei der letzten Frage (nächtliches Aufstehen) wird mit der Punktezahl direkt angegeben, *wie oft der Befragte pro Nacht aufsteht*.

ACE-Hemmer im Vergleich

pharma-kritik 1995; 17 (Nummer 6): 23-4

Die Angaben in den Tabellen 1 und 2, Ramipril (Triatec®, Vesdil®) hätte «keine besonderen Indikationen» bzw. sei bei der Herzinsuffizienz nicht dokumentiert und zugelassen, beruhen auf veralteten Angaben aus dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz 1995. Gemäss Supplementum 3 dieses Kompodiums ist Ramipril zusätzlich bei folgenden Indikationen zugelassen:

Langzeitprophylaxe nach Myokardinfarkt bei Patienten mit klinisch manifester Herzinsuffizienz. – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz zur Unterstützung einer Behandlung mit Diuretika mit oder ohne Herzglykoside.

Wir bitten Sie höflich, die irrtümlichen Angaben zu korrigieren.

Diese Nummer wurde am 21. November 1995 redaktionell abgeschlossen.

Mitarbeiterin dieser Nummer:

Dr. Renata Majstorovic, Medizinische Abteilung, Spital Davos, CH-7270 Davos-Platz.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Thomas Kappeler, Peter Ritzmann
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),
Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon (073) 25 03 66, Telefax (073) 25 03 77, e-mail: infomed@ping.ch
© 1995 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.