

Jahrgang 15	Nr. 21	14. November 1993
Lacidipin (T. Kappeler)		81
Ein neuer Dihydropyridin-Kalziumantagonist (wie Nifedipin), der sich zur Behandlung der arteriellen Hypertonie eignet. Die Substanz unterscheidet sich nicht wesentlich von anderen Vertretern der Gruppe und ist verhältnismässig teuer.		
Tropisetron (M. Beutler)		83
Nach Granisetron und Ondansetron der dritte spezifische 5-HT ₃ -Antagonist mit ausgeprägter antiemetischer Wirkung bei Chemotherapie-induziertem Erbrechen.		

Synopsis

Lacidipin

T. Kappeler

Lacidipin (Motens®), ein Kalziumantagonist, wird zur Behandlung der arteriellen Hypertonie empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Lacidipin ist ein Kalziumantagonist mit Dihydropyridin-Struktur (ein Typ II-Kalziumantagonist). Es ist in der Schweiz die achte Substanz dieser Arzneimittel-Gruppe, die von Nifedipin (z.B. Adalat®) angeführt wird und z.B. auch Amlodipin (Norvasc®) und Isradipin (Lomir®) umfasst. Lacidipin wirkt wie andere Dihydropyridine selektiv auf die glatte Muskulatur der Gefässe; die kardiale Elektrophysiologie wird kaum beeinflusst.¹ Die von Lacidipin verursachte Abnahme des arteriellen Gefässwiderstands kann zu einem Anstieg der Herzfrequenz führen.² Auf Blutzuckerwerte, Glukosetoleranz und Lipidstoffwechsel scheint Lacidipin keinen Einfluss auszuüben.^{3,4}

Pharmakokinetik

Lacidipin wird gastrointestinal gut resorbiert, unterliegt jedoch einem ausgeprägten präsystemischen Metabolismus. Seine biologische Verfügbarkeit beträgt lediglich 2 bis 9%. Obwohl maximale Plasmakonzentrationen bereits nach 1 bis 1,5 Stunden erreicht sind und die Plasmahalbwertszeit scheinbar nur 1 bis 2 Stunden beträgt, tritt die blutdrucksenkende Wirkung initial verzögert ein und hält in der Regel einen vollen Tag an. Es ist nicht ganz klar, wie sich die lange Wirkungsdauer erklärt; nach ein-

zelnen Autoren beträgt die terminale Halbwertszeit etwa 8 Stunden.⁵ Das Medikament wird in der Leber zu inaktiven Derivaten metabolisiert und vorwiegend mit dem Stuhl ausgeschieden.

Bei älteren Leuten ist gegenüber jüngeren die systemische Verfügbarkeit beträchtlich erhöht, was auf einen geringeren präsystemischen Metabolismus und eine langsamere Elimination zurückzuführen ist. Leberkranke zeigen aus den gleichen Gründen erhöhte Plasmakonzentrationen.¹

Klinische Studien

Die *antihypertensive Wirkung* von Lacidipin wird insbesondere durch zwei multizentrische Vergleichsstudien belegt, in denen der Blutdruck jeweils unmittelbar vor Verabreichung einer neuen Dosis (d.h. 22 bis 24 Stunden nach einer Lacidipin-Dosis) gemessen wurde:

Von besonderem Interesse ist der Vergleich mit *Nifedipin*. An dieser Doppelblindstudie nahmen 435 Personen mit einer leichten bis mittelschweren Hypertonie im Alter von 22 bis 75 Jahren teil. Nach einer einmonatigen, einfachblind durchgeführten Placebophase erhielten die Patienten Lacidipin (4 mg einmal täglich) oder Nifedipin als Retardpräparat (2mal täglich 20 mg). Wenn der diastolische Blutdruck nach vier Wochen aktiver Behandlung nicht um 15 mm Hg bzw. unter 90 mm Hg gesunken war, erfolgte eine Dosiserhöhung. Die Lacidipindosis musste bei 37%, die Nifedipindosis bei 29% der Behandelten erhöht werden. Nach weiteren vier Wochen betrug die Blutdrucksenkung in der Lacidipin-Gruppe durchschnittlich 14/12 mm Hg, in der Nifedipin-Gruppe 19/15 mm Hg. Mit Lacidipin war bei 65%, mit Nifedipin bei 79% der Behandelten eine gute Wirkung erreicht worden. Bei ungenügender Wirkung wurde schliesslich zusätzlich Atenolol verabreicht, womit sich bei weiteren 9 bzw. 4% eine zufriedenstellende Blutdrucksenkung ergab.⁶

Eine doppelblinde Vergleichsstudie mit dem Betablocker *Atenolol* (z.B. Tenormin®, initial 50 mg/Tag) war analog aufgebaut. 533 Patienten (mittleres Alter: 57 Jahre) nahmen daran teil. Bei 57% der Patienten musste nach vier Wochen Behandlung die Lacidipindosis von 4 auf 6 mg/Tag erhöht und später noch bei 30% mit Hydrochlorothiazid (z.B. Esidrex®, 25 mg/Tag) ergänzt werden. In der Atenololgruppe musste die Dosis bei 45% der Patienten erhöht und bei 19% mit Hydrochlorothiazid ergänzt werden.⁷

In einer weiteren Studie wurde Lacidipin nach dem gleichen Prüfungsmuster mit *Hydrochlorothiazid* verglichen; die entsprechende Publikation enthält jedoch keine Angaben zum Zeitpunkt der Blutdruckmessung.⁸

Die Wirksamkeit von Lacidipin bei *älteren Leuten* wurde ebenfalls in einer Doppelblindstudie untersucht: 278 Personen im Alter von 60 bis 85 Jahren erhielten während acht Wochen Lacidipin (2 mg einmal täglich), *Nitrendipin* (Baypress®, 10 mg einmal täglich) oder *Enalapril* (Reniten®, 10 mg einmal täglich). Nach vier Wochen hatten 60% der mit Lacidipin behandelten Patienten auf die Therapie angesprochen. Mit Nitrendipin und Enalapril waren es – ohne signifikante Unterschiede zu Lacidipin – 54% bzw. 55%. Personen, deren diastolischer Blutdruck noch über 95 mm Hg betrug, erhielten in der Folge die doppelten Dosen. Bei Studienende war der Blutdruck mit Lacidipin in 76%, mit Nitrendipin in 67% und mit Enalapril in 79% der Fälle normalisiert.⁹

Unerwünschte Wirkungen

Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen ist dosisabhängig;⁷ in den erwähnten Studien beobachteten fast die Hälfte der Behandelten Nebenwirkungen. Gemäss einer Übersicht, die insgesamt 1372 Patienten umfasst, wurde am häufigsten über Kopfschmerzen geklagt (14%). Auch Hitze wallungen (10%), Ödeme (7%), Schwindel (6%) und Herzklopfen (5%) sind verhältnismässig häufig. Müdigkeit und Magenbeschwerden wurden von weniger als 5% beobachtet. Einzelfälle von möglicherweise Lacidipin-induzierter Myokardischämie sind beschrieben.

Die Nebenwirkungen sind bei älteren Leuten ähnlich wie bei jüngeren; Personen über 65 Jahre hatten aber häufiger Ödeme (10%).¹⁰ In der Vergleichsstudie mit Nifedipin verursachte Lacidipin jedoch weniger Ödeme (bei 9% der Behandelten) als Nifedipin (18%).⁵

Interaktionen

Da Lacidipin in der Leber von Zytochrom P-450 metabolisiert wird, sind grundsätzlich Interaktionen möglich, z.B. erhöhte Lacidipin-Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Verabreichung von Cimetidin (z.B. Tagamet®).

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Lacidipin (Motens®) ist in Form von Tabletten zu 4 mg erhältlich und ist in der Schweiz kassenzulässig. Das Medikament wird initial in einer Dosis von 4 mg (einmal

täglich, am besten morgens) verabreicht. Nach vier Wochen kann die Dosis auf 6 mg erhöht werden.

Ältere Leute und Personen mit Leberinsuffizienz sollten anfänglich nicht mehr als 2 mg/Tag einnehmen. Da entsprechende Daten fehlen, wird Lacidipin in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern besser vermieden.

Die Behandlung mit Lacidipin ist teuer. Bei einer Tagesdosis von 4 mg betragen die monatlichen Kosten Fr. 54.60. Zum Vergleich: die monatlichen Kosten einer Behandlung mit Nifedipin-Generika (40 mg/Tag), Atenolol (50 mg/Tag) oder Enalapril (10 mg/Tag) betragen weniger als 40 Franken.

Kommentar

Dihydropyridin-Kalziumantagonisten sind heute als Antihypertensiva «en vogue». Die Gründe für die Beliebtheit sind nicht einfach zu durchschauen, spricht doch vieles eher gegen diese Substanzen: ihre individuell sehr unterschiedliche biologische Verfügbarkeit erschwert die Dosierung; sie verursachen verhältnismässig viele Nebenwirkungen, sind auch nicht eindeutig frei von koronaren Risiken; im Gegensatz zu den Betablockern und den Diuretika ist zudem bisher der langfristige Nutzen dieser Medikamentengruppe nicht dokumentiert.

Lacidipin unterscheidet sich nach bisherigem Wissen in keinem klinisch relevanten Kriterium positiv von anderen Dihydropyridinen. Es muss nur einmal täglich verabreicht werden; dies trifft aber (dank Retardformen oder langer Halbwertszeit) auch für die meisten anderen Dihydropyridine zu. Ob sich das Nebenwirkungsprofil von Lacidipin wirklich von demjenigen anderer Dihydropyridine unterscheidet, muss in weiteren Studien dokumentiert werden.

Literatur

- 1 Hall ST et al. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 17 (Suppl 4): 9S-13S
- 2 Safar M et al. Clin Pharmacol Ther 1989; 46: 94-8
- 3 Soro S, Ferrara LA. Eur J Clin Pharmacol 1991; 41: 105-7
- 4 Morris AD et al. Br J Clin Pharmacol 1993; 35: 40-5
- 5 Zanchetti A (ed). Lacidipine, a pharmacological and clinical profile. 1991; Adis International Chester: 27-8
- 6 Leonetti G. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 17 (Suppl 4): 31S-34S
- 7 The United Kingdom Lacidipine Study Group. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 17 (Suppl 4): 27S-30S
- 8 Chiariello M. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 17 (Suppl 4): 35S-37S
- 9 Chaignon MM et al. J Hypertens 1993; 11 (Suppl 1): 27S-31S
- 10 Endersby CA et al. J Cardiovasc Pharmacol 1991; 17 (Suppl 4): 45S-47S

Tropisetron

M. Beutler

Tropisetron (Navoban®) ist ein Antiemetikum, das zur Prävention von Zytostatika-induziertem Erbrechen empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Tropisetron ist wie Granisetron (Kytril®) und Ondansetron (Zofran®) ein Antagonist im Bereich bestimmter Serotonin-Rezeptoren, ein 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist. Es hat eine ganz ähnliche chemische Struktur wie Granisetron. Die antiemetische Wirkung dieser Medikamente beruht offenbar auf der selektiven Blockade von zentralen 5-HT₃-Rezeptoren in der «Chemorezeptor Trigger Zone» des Hirnstammes;^{1,2} auch Serotonin-Effekte an peripheren 5-HT₃-Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt werden antagonisiert. Dagegen haben die spezifischen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten im Gegensatz zu Metoclopramid (Paspertin® u.a.) keine Affinität zu Dopaminrezeptoren.

Pharmakokinetik

Tropisetron wird gastrointestinal gut resorbiert, aber in individuell unterschiedlichem, z.T. dosisabhängigem Ausmass präsystemisch metabolisiert. Die biologische Verfügbarkeit beträgt um 60%. Maximale Plasmaspiegel werden nach 2-3 Stunden erreicht. Etwa 70% einer Dosis werden als Metaboliten über die Nieren ausgeschieden.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 7-8 Stunden. Der Metabolismus von Tropisetron hängt von einem genetisch polymorph bestimmten Zytochrom-P450-Enzym ab (Debrisoquin/Sparteïn-Polymorphismus). Bei etwa 8% der Schweizer Bevölkerung ist deshalb die Eliminationshalbwertszeit auf 30-40 Stunden verlängert. Trotzdem ist bei der empfohlenen Dosierung eine Dosisanpassung nicht nötig, da es sich immer um eine zeitlich beschränkte Therapie handelt.

Bei der Mehrheit der Patienten hält der antiemetische Effekt etwa 24 Stunden an. Einige Autoren beobachteten aber, dass nach Injektionen bei einzelnen Patienten die Wirkung nach acht Stunden nachliess.^{3,4}

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Tropisetron wurde vorwiegend bei Patienten mit *Cisplatin-induziertem Erbrechen* geprüft. Einige wichtige der meist offenen Vergleichsstudien sind jedoch nicht im Detail beschrieben worden. Dosisfindungsstudien hatten gezeigt, dass sich die antiemetische Wirkung durch Dosissteigerung über 5 mg/Dosis nicht verbessern liess.¹ Die Behandlung erfolgte im allgemeinen

mit einer täglichen Gabe (teilweise 5 mg oral am Vorabend, immer 5 mg intravenös am ersten Tag unmittelbar vor Beginn der Chemotherapie, gefolgt von 5 mg/Tag oral an den fünf folgenden Tagen).

Akutes Erbrechen

Die Wirkung von Tropisetron auf *akutes Erbrechen* (innerhalb der akuten Phase von 24 Stunden nach der Cisplatin-Verabreichung) wurde in einer einfachblinden Crossover-Studie bei 20 Patienten mit *Metoclopramid* (2 mg/kg i.v.) + *Lorazepam* (Temesta®, 1 mg oral) verglichen. Mit Tropisetron hatten 75%, mit Metoclopramid/Lorazepam nur 30% der Behandelten gar kein Erbrechen.⁵ In einer offenen Studie mit 102 Patienten, die mit Carboplatin (Paraplatin®) und anderen stark emetogen wirkenden Zytostatika behandelt wurden, waren 44% der mit Tropisetron und 22% der mit Metoclopramid/Lorazepam Behandelten frei von Erbrechen.⁴

In der grössten bisher publizierten Vergleichsstudie erhielten 259 Personen, die mit Cisplatin behandelt wurden, entweder Tropisetron in der beschriebenen Dosierung oder die *Kombination* von hochdosiertem *Metoclopramid* (zuerst 2mal 3 mg/kg i.v., anschliessend 3mal täglich 10 mg per os) und *Dexamethason* (z.B. Decadron®, einmal 20 mg i.v.) sowie eventuell Lorazepam (2mal 1 mg am ersten Tag). Mit beiden Behandlungsarten wurde eine gleichwertige Wirkung erreicht; 63% der Behandelten waren frei von akutem Erbrechen.⁶

In drei weiteren Studien wurde Tropisetron bei insgesamt 447 Patienten mit ähnlichen Metoclopramid/Dexamethason-Kombinationen verglichen. Tropisetron verhinderte akutes Erbrechen bei 35 bis 62% der Patienten vollständig, die antiemetischen Kombinationen bei 52 bis 64%.⁴ In zwei dieser Studien war Tropisetron etwas weniger wirksam als die Kombination. Die antiemetische Wirkung von Tropisetron scheint über drei Chemotherapiezyklen fortzubestehen, in den anschliessenden Zyklen aber abzunehmen.⁷

Der akute *Brechreiz* wurde in der Regel von allen Medikamenten etwas weniger gut beeinflusst. Tropisetron erwies sich wirksamer als Metoclopramid, aber schwächer wirksam als die Kombinationen.

Verzögertes Erbrechen

Wie andere Antiemetika reduziert Tropisetron in der Regel auch das *verzögerte Erbrechen* (an den Tagen, die dem Behandlungstag folgen).¹ Nur in einzelnen Studien war die Wirkung am ersten Tag deutlich besser als an den folgenden.⁷

Kombination mit Steroiden

Eine Doppelblindstudie zeigte bei 62 Patienten, die auf Tropisetron nur teilweise ansprachen, dass die *zusätzliche Gabe von Dexamethason* (20 mg i.v. am ersten Tag, dann 2mal täglich 4,5 mg oral) akutes und verzögertes Erbrechen und Brechreiz deutlich reduzieren konnte.⁸

Vergleich mit anderen 5-HT₃-Antagonisten

Von besonderer praktischer Bedeutung, aber bisher erst wenig untersucht, ist der Vergleich mit anderen 5-HT₃-Antagonisten. In zwei offenen Crossover-Studien wurde bei Chemotherapien *ohne Cisplatin* die Wirkung von Tropisetron mit Granisetron und Ondansetron verglichen. In der einen Studie erhielten 166 Patienten vor der Chemotherapie intravenös 3 mg Granisetron oder 8 mg Ondansetron oder 5 mg Tropisetron. Mit Granisetron waren durchschnittlich 80% der Patienten frei von Erbrechen, mit Tropisetron 75% und mit Ondansetron 69%.⁹ In der anderen Studie (47 Patienten) wurde Ondansetron oder Tropisetron mit Dexamethason (10 mg i.v.) kombiniert. Die Kombination mit Ondansetron (8 mg i.v., gefolgt von 2mal 8 mg oral) unterdrückte das akute Erbrechen bei 97% der Patienten vollständig, diejenige mit Tropisetron (5 mg i.v.) bei 82%.¹⁰

Weitere Untersuchungen

Gemäss Resultaten aus vorläufigen Studien ist Tropisetron auch bei Patienten, die auf andere Antiemetika nicht angesprochen haben und bei *Kindern*, die mit verschiedenen Zytostatika behandelt wurden, ein wirksames Antiemetikum.

Bei 69 Patientinnen reduzierte die prophylaktische Gabe von Tropisetron (5 mg i.v.) am Ende von gynäkologischen Operationen postoperatives Erbrechen gegen über Placebo um die Hälfte.¹¹

Unerwünschte Wirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Tropisetron entspricht weitgehend demjenigen von Granisetron und Ondansetron. Am häufigsten sind Kopfschmerzen (bei 22% der Behandelten), Obstipation (11%) und Durchfall mit Bauchschmerzen (5%). Gelegentlich kommen Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit und leichte Blutdruckschwankungen, selten auch Exantheme oder ein vorübergehender Anstieg der Transaminasen vor.

Extrapyramidale Symptome, die bei 5 bis 10% der mit hohen Metoclopramid-Dosen behandelten Personen auftreten, sind nur in wenigen Fällen (ohne eindeutigen Zusammenhang mit Tropisetron) beobachtet worden.¹

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Tropisetron (Navoban[®]) ist als 5-ml-Ampullen zu 1 mg/ml und als Kapseln zu 5 mg erhältlich. Die Ampullen sind (im Rahmen einer stark emetogenen Chemotherapie) kassenzulässig. Tropisetron wird an den ersten sechs Tagen jedes Zyklus einer zytostatischen Chemotherapie verabreicht. 5 mg werden am ersten Tag kurz vor Beginn der Chemotherapie als Kurzinfusion oder als langsame intravenöse Injektion gegeben. An den folgenden fünf Tagen soll eine Stunde vor dem Frühstück 1 Kapsel (5 mg) eingenommen werden.

Die Herstellerfirma empfiehlt, die injizierte Dosis bei Leberzirrhose und Niereninsuffizienz um 50% zu reduzieren. Wegen ungenügender Erfahrung soll Tropisetron

nicht bei Kindern angewendet werden. In der Schwangerschaft und Stillzeit ist Tropisetron kontraindiziert. Die Kosten für eine sechstägige Tropisetron-Behandlung betragen Fr. 292.50. Eine analoge Behandlung mit Ondansetron kostet 402 Franken.

Kommentar

Tropisetron ist nach Granisetron und Ondansetron der dritte antiemetisch wirksame 5-HT₃-Antagonist. Alle drei Substanzen weisen bei Zytostatika-induziertem Erbrechen eine besonders hohe antiemetische Wirksamkeit auf und verursachen kaum extrapyramidale Nebenwirkungen. Ob klinisch relevante Unterschiede zwischen diesen Medikamenten bestehen, kann vorläufig nicht mit Sicherheit gesagt werden. Tropisetron ist aber zurzeit bedeutend weniger gut dokumentiert als die Vergleichssubstanzen. Wünschenswert wäre insbesondere ein Vergleich mit der relativ kostengünstigen Dexamethason-Monotherapie.

Literatur

- 1 Lee CR et al. Drugs 1993; 46: 925-43
- 2 Ringele F. pharma-kritik 1991; 13: 81-4
- 3 Aapro MS. Drugs 1991; 42: 551-68
- 4 de Bruijn KM. Drugs 1992; 43 (Suppl 3): 11-22
- 5 Dogliotti L et al. Drugs 1992; 43 (Suppl 3): 6-10
- 6 Sorbe BG et al. Cancer 1994; 73: 445-54
- 7 de Wit R et al. Ann Oncol 1992; 3 (Suppl 5): 185
- 8 Schmidt M et al. Ann Oncol 1993; 4 (Suppl 3): 31-4
- 9 Jantunen IT et al. Eur J Canc 1993; 29A: 1669-72
- 10 Jantunen IT et al. Act Oncol (Stockholm) 1992; 31: 573
- 11 Zomers PJW et al. Br J Anaesth 1993; 71: 677-80

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Thomas Kappeler, Zweierstr. 111, CH-8003 Zürich

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon 073 - 238 - 111 – Telefax 073 - 238 - 121
Telefon-Sprechstunden:

Montag 9-12, Mittwoch 14-17 und Freitag 9-12 Uhr.

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Katharina Tobler
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 92.- (Studierende Fr. 46.-),
Zweijahresabonnement Fr. 154.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18
© 1993 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.