

## Eine häufig unterschätzte unerwünschte Arzneimittelwirkung

# Nicorandil und gastrointestinale Ulzerationen

Regina Mayer, Tobias Herold, Daniel Grob

Universitäre Klinik für Akutgeriatrie, Stadtspital Waid

### Fallbeschreibung

#### Anamnese

Eine 87-jährige multimorbide Patientin mit kardialer Vorgeschichte (Aortenklappenersatz mittels Bioprotese 2009 bei hochgradiger Aortenklappenstenose und 3-fachem AC-Bypass) erlitt vor zehn Monaten einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) im Rahmen eines symptomatischen tachykarden Vorhofflatterns, weshalb sie aktuell unter einer oralen Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcoumar®) stand. Sie stellte sich auf unserer Notfallstation aufgrund eines ausgeprägten Hämatoms am Unterschenkel rechts vor, das nach einem minimalen Trauma entstanden war. Der initiale INR lag bei >8,5. Neben Marcoumar® bestand die weitere kardiale Medikation aus Bisoprolol 2,5 mg, Amiodaron 200 mg, Nicorandil 2× 20 mg, Rosuvastatin 10 mg und Torasemid 50 mg. Aufgrund einer Polymyalgia rheumatica stand die Patientin zudem unter 5 mg Dauersteroidtherapie.

#### Status

Im Eintrittsstatus fanden sich enoral ausgeprägte, schmerzhaft, weisslich belegte Ulzerationen (lingual, palatinal, gingival), die mindestens seit einem Monat bestanden hätten (Abb. 1). Auskultatorisch ergaben sich der Hinweis auf ein  $\frac{2}{6}$ -Systolikum mit Punctum maximum über der Pulmonalklappe sowie pulmonal ein basales Knisterrasseln. Am rechten Unterschenkel imponierte ein grosses Hämatom ventrolateral am Übergang mittleres/distales Drittel, die Haut darüber war gespannt, teils eröffnet und teils nekrotisch. Weiter fanden sich periphere Unterschenkelödeme beidseits mit konsekutiver Stauungsdermatitis. Im Bereich des linken distalen Unterschenkels medial zeigten sich Ulzerationen. Die Kraft an der oberen und unteren Extremität war seitengleich vermindert, es bestand eine Pallhypästhesie im Halluxbereich beidseits. Die Patientin war afebril, hypoton mit 102/50 mm Hg und normokard. Sie schien deprimiert, was sich auch im Depressionsscreening darstellte (*Geriatric Depression Scale GDS-4*: 4/4 Punkte), das somit einen Hinweis auf eine depressive Störung gab. Im *Mini*

*Mental Status (MMS)* erreichte die Patientin 20 von 30 Punkten, im Uhrentest 4 von 7 Punkten, Einschränkungen fanden sich in der Aufmerksamkeit, im Rechnen und den exekutiven Funktionen. Die restlichen Befunde waren bland.

#### Verlauf

Nach Gabe von Vitamin K<sub>1</sub> parenteral wurde das Hämatom am rechten Unterschenkel chirurgisch ausgeräumt. Vier Tage später entwickelte die Patientin Unterbauchschmerzen und febrile Temperaturen bis 38,4 °C mit Anstieg der Herzfrequenz. Im Labor fand sich ein deutlicher Anstieg des CRP (C-reaktives Protein) und der Leukozyten. Zur Suche nach dem Infektionsfokus erfolgte eine Computertomographie des Abdomens, in der sich freie Luft intraabdominal sowie entzündlich veränderte Darmanteile darstellten. Die Indikation für eine operative Exploration des Abdomens wurde gestellt. Während der Narkoseeinleitung gestaltete sich die Intubation aufgrund der enoralen Ulzerationen schwierig. Intraoperativ zeigte sich eine perforierte Sigmadivertikulitis, worauf das Sigma im Rahmen einer Hartmann-Operation reseziert wurde. Postoperativ entwickelte die Patientin ein Delir, das sich medikamentös nur schwer behandeln liess. Zudem zeigte sich eine Verschlechterung der chronischen Niereninsuffizienz. Aus nephrologischer Sicht war von einer akuten Tubulusnekrose im Rahmen der Sigmadivertikulitis mit Sepsis und «*capillary leak*» auszugehen. Die Patientin lehnte von Beginn weg eine Dialyse ab.

Aufgrund der weiterhin bestehenden Akutspitalbedürftigkeit und der komplexen medizinischen Situation mit Polymorbidität und Delir wurde die Patientin zur Weiterbehandlung auf die universitäre Akutgeriatrie im Hause verlegt.

In der Annahme, dass die enoralen Ulzerationen und auch die Perforation der Sigmadivertikulitis in Zusammenhang mit Nicorandil standen, wurde das Medikament bei Eintritt in die Akutgeriatrie pausiert. Dies insbesondere aufgrund der Begleitmedikation mit Prednison. Da die Patientin schmerzbedingt kaum mehr Nahrung aufnehmen konnte (hohes Risiko für



Abbildung 1: Ausgeprägte, schmerzhafte, weisslich belegte Ulzerationen enoral.

Malnutrition bei einem *Kondrup-Score* von 6 Punkten), wurde ein ORL-Konsilium veranlasst, das neben der Verdachtsdiagnose von allergischen Ulzerationen (DD: Pilzkrankung) zusätzlich noch eine Perforation der Nasenseidewand zutage brachte. Es wurde während drei Tagen mit Fluconazol behandelt. Diese Medikation wurde bei einem *Long-QT* jedoch wieder sistiert, ohne deutliche Besserung des Lokalbefundes. Wir erachteten aufgrund der hohen Dosierung noch immer Nicorandil als auslösendes Agens der Ulzerationen enoral, im Nasenseptum sowie im Sigma. Es zeigte sich – wenn auch stark verzögert – eine Besserung des enoralen Lokalbefundes, was uns in der initialen Annahme bestätigte.

Im Verlauf entwickelte die Patientin zusätzlich eine Cholangitis, die resistenzgerecht mit Ertapenem behandelt wurde. Trotz dieser Therapie verschlechterte sich der Zustand zunehmend, so dass wir aufgrund der Gesamtsituation eine terminal-palliative Therapie initiierten. Kurze Zeit später verstarb die Patientin.

Korrespondenz:  
Dr. med. univ. Regina Mayer  
Universitäre Klinik für  
Akutgeriatrie  
Stadtpital Waid  
Tiëchestrasse 99  
CH-8037 Zürich  
regina.mayer[at]  
waid.zuerich.ch

## Schlussfolgerungen für die Praxis

Nicorandil-assoziierte gastrointestinale Ulzerationen werden häufig unterschätzt. Somit sind bei unklaren Ulzerationen unter Einnahme von Nicorandil eine medikamentös-induzierte Genese in Betracht zu ziehen und ein Absetzversuch in Abhängigkeit der Beschwerden dringend zu erwägen.

## Diskussion

Medikamenten-induzierte Ulzerationen und Perforationen werden häufig mit Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und/oder Steroiden in Zusammenhang gebracht und treten meist im oberen Gastrointestinaltrakt auf. Im unteren Gastrointestinaltrakt jedoch finden sich häufiger Nicorandil-assoziierte Ulzerationen. Ätiologisch bleibt dieser Umstand unklar, möglicherweise findet sich die Ursache in einer unterschiedlichen Dichte an Kaliumkanälen im gesamten Gastrointestinaltrakt. In diversen Fallberichten werden Nicorandil-induzierte Ulzerationen an unterschiedlichen Lokalisationen beschrieben wie an Augen, Ohren, Nase, Mund, Dick- und Dünndarm, Anus, Präputium, Penis, Vulva, Vagina und unteren Extremitäten.

Nicorandil hat eine vasodilatierende Wirkung und wird als Antianginosum eingesetzt. So senkt es bei koronarer Herzkrankheit als koronarer und peripherer Vasodilatator die Vor- und auch die Nachlast. Nicorandil gilt nicht als Erstlinienmedikament bei der Behandlung der Angina pectoris, sondern wird häufig in Kombination eingesetzt. Das Medikament ist prinzipiell gut verträglich, es kann jedoch zu Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und kutaner Vasodilatation mit Flush und Schwindel kommen. Kopfschmerzen treten häufig in den ersten Tagen nach Einnahme auf. Daher ist ein Beginn in niedriger Dosierung, z.B. 2×5 mg, und eine langsame Steigerung im Verlauf empfohlen. Dennoch ist ein Auftreten von Ulzerationen auch in niedrigster Dosierung von 5 mg nicht ausgeschlossen. Dosiserhöhungen, höheres Alter, Begleiterkrankungen und Medikamenteninteraktionen können die Toxizitätsgrenze herabsetzen. Typisch für eine Nicorandil-induzierte Ulzeration ist eine Besserung des Lokalbefundes innert zwölf Wochen nach Sistieren des Medikamentes. Im ersten Jahr der Einnahme ist das Risiko für Ulzerationen am höchsten.

### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Literatur

- 1 Shapay IM, Agbamu D, Newall N, Titu LV. Nicorandil-associated ulceration of the gastrointestinal tract: side effects requiring surgical intervention. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Aug;30(8):1143–5.
- 2 Eged M. Nicorandil-associated ulcerations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(5):395–8.
- 3 Lee MT, Lin HY, Lee SH, Lee SH, Chang SS, Chen SC, Lee CC. Risk of skin ulcerations associated with oral nicorandil therapy: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2015 Aug;173(2):498–509.
- 4 Santos I, Fernandes P, Aldeia F, Almeida JM. Nicorandil, an unusual ulcer etiology. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Mar 4.
- 5 McDavid J, Reichl C, Hamzah I, Fitter S, Harbach L, Savage AP. Diverticular fistulation is associated with nicorandil usage. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010;92(6):463–5.