DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 45, S. 93; Ausgabe 12 / 2011

Nikotinsäure zusätzlich zu Simvastatin bei kardiovaskulären Erkrankungen – wieder nur Lipidkosmetik

Mit der ARBITER 6-HALTS-Studie schien vor zwei Jahren die Auferstehung der Nikotinsäure (Niacin; NIS) in der Therapie der Arteriosklerose eingeläutet worden zu sein: Im Vergleich zu Statin plus Ezetimib (Ezetrol®) führte Statin plus NIS zu einer signifikanten Abnahme der Intima-Media-Dicke (1). Unsere kritische Beurteilung von damals (2) wird durch eine neue Studie gestützt.

In der AIM-HIGH-Studie (3) wurden 3.414 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung randomisiert, kontrolliert und doppeltblind entweder mit 40-80 mg/d Simvastatin plus 1500-2000 mg retardierter NIS oder mit gleicher Dosis Simvastatin plus Plazebo behandelt. Das Plazebo enthielt eine kleine Menge schnell resorbierbarer NIS, um den Anflutungseffekt von NIS nachzuahmen. Außerdem wurde Ezetimib (10 mg/d) – falls „nötig" – hinzugefügt, um das Studienziel, LDL-Cholesterin zwischen 40 und 80 mg/dl, zu erreichen. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus: Tod durch koronare Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung wegen eines akuten Koronarsyndroms sowie koronare oder zerebrale Gefäßintervention wegen symptomatischer Erkrankung. Sekundäre und tertiäre Endpunkte waren die Einzelkomponenten des primären Endpunkts, andere kardiovaskuläre Ereignisse, die Gesamtletalität u.a.

Durch Screening wurden 8.162 Patienten für die Studie identifiziert. Davon wurden 3.889, weil sie die komplizierten Einschlusskriterien (HDL 40 mg/dl bei Männern, 50 mg/dl bei Frauen, Triglyzeride zwischen 150 und 400 mg/dl, LDL-Cholesterin 180 mg/dl u.a.) nicht erfüllten. Durch eine offene „Run-in-Phase" mit steigender Dosierung von NIS wurde an den verbleibenden 4.273 Patienten getestet, ob sie verträglich war. Dies führte zum Ausschluss weiterer 859 Patienten, so dass zuletzt nur 3.414 randomisiert werden konnten (1.718 NIS, 1.696 Plazebo).

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 36 Monaten wurde die Studie wegen Ineffektivität von NIS als Zusatztherapie abgebrochen. Der primäre Endpunkt wurde von 16,4% der Patienten der NIS-Gruppe und von 16,2% der Plazebo-Gruppe erreicht (Hazard ratio = HR: 1,02; 95%-CI: 0,87-1,21; p = 0,79). Bei ischämischen Schlaganfällen fand sich sogar ein Trend zu einer höheren Inzidenz unter NIS (HR: 1,61; CI: 0,89-2,90; p = 0,11). Auch alle weiteren sekundären und tertiären Endpunkte ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen NIS und Plazebo, obwohl durch NIS eine signifikante „Verbesserung" des atherogenen Lipidprofils erzielt wurde: Anstieg des HDL-Cholesterins unter NIS um 25%, unter Plazebo nur um 12% (p 0,001), Senkung der Triglyzeride um 26,8% bzw. 6,2%. Auch das LDL-Cholesterin fiel unter NIS stärker ab als unter Plazebo (14,4% vs. 9,9%).

Wegen der für NIS typischen Nebenwirkungen musste bei 6,3% der Patienten die Dosis reduziert werden (unter Plazebo 3,4%; p 0,001). 25,4% der Patienten setzten die NIS ab, 20,1% das Plazebo (p

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

0,001).

Trotz des Einschlusses von Patienten, die voraussichtlich am ehesten von einer zusätzlichen NIS-Therapie hätten profitieren können, ist es – wieder einmal – nicht gelungen, einen klinisch relevanten Vorteil von NIS nachzuweisen. Zu Recht wird in einem Editorial in der gleichen Ausgabe des N. Engl. J. Med. darauf hingewiesen, dass die jährlichen Ausgaben von 800 Mio. $ in den USA für retardierte NIS-Präparate nicht mehr zu rechtfertigen sind (4). Dass der Kommentator dennoch die Meinung vertritt, NIS könne bei Unverträglichkeit von Statinen eingesetzt werden, ist weder logisch noch therapeutisch nachvollziehbar, denn NIS wird durch Unverträglichkeit von Statinen nicht wirksamer oder besser verträglich. Die noch verbliebenen Anhänger der NIS erwarten zuversichtlich die Ergebnisse der laufenden HPS2-THRIVE-Studie (5), in der, um die Flush-Symptomatik zu vermeiden, die Kombination NIS plus Laropiprant (Tredaptive®, vgl. 6) untersucht wird.

Fazit: Die AIM-HIGH-Studie bestätigt einmal mehr, dass Nikotinsäure offenbar keinen Platz mehr in der antiatherogenen Therapie hat.

Literatur

1. Taylor, A.J., et al. (ARBITER 6-HALTS = **AR**terial**B**iology for the **I**nvestigation of the **T**reatment **E** ffectsof **R**educing cholesterol 6 – **H**DL **A**nd **L**DL **T**reatment**S**trategies in atherosclerosis): N. Engl. J. Med. 2009, **361**, 2113. Link zur Quelle
2. AMB 2010, **45**,05. Link zur Quelle
3. The AIM-HIGH-Investigators (**A**therothrombosis **I**ntervention in **M**etabolicsyndrome with low **H** DL/high triglycerides: **I**mpact on **G**lobal**H**ealth outcomes): N.Engl. J. Med. 2011, Nov. 15, epub ahead of print. Link zur Quelle
4. Giugliano, R.P.: N.Engl. J. Med. 2011, Nov. 15,epub ahead of print. Link zur Quelle
5. HPS2-THRIVE = **H**eart**P**rotection **S**tudy **2**–**T**reatment of **H**DL to **R**educethe **I**ncidence of **V** ascular **E**vents: Link zur Quelle
6. AMB 2010, **44**,01 Link zur Quelle und AMB 2010, **44**, 29. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.