DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 47, S. 22; Ausgabe 03 / 2013

Das Aus für Nikotinsäure/Laropiprant zur Behandlung der Hyperlipidämie

Vor fast 50 Jahren begann mit dem „Coronary Drug Project" (1966-1975) die Evaluation von Nikotinsäure als Lipidsenker mit der Frage, ob durch die regelmäßige Einnahme die Letalität gesenkt wird und kardiovaskuläre Ereignisse verhindert werden können (1). Doch bereits diese erste Studie hatte enttäuscht: Die Letalität als primärer Endpunkt wurde durch Nikotinsäure nicht beeinflusst, jedoch nahm die kardiovaskuläre Ereignisrate ab. Neun Jahre später schienen sich die Hoffnungen der Nikotinsäure-Anhänger zu erfüllen: In einer Post-hoc definierten Nachbeobachtung zeigte sich eine signifikant niedrigere Letalität in der Nikotinsäure-Gruppe (2). Die Ergebnisse blieben jedoch aufgrund methodischer Schwachpunkte umstritten. Deshalb, aber auch wegen der unangenehmen UAW Flush, konnte sich die Nikotinsäure nie wirklich durchsetzen.

Zur Linderung dieser UAW wurden dann retardierte Präparate entwickelt, die den Nikotinsäure-Anhängern neuen Auftrieb gaben. Dieser wurde durch die Publikation der ARBITER 6-HALTS-Studie verstärkt, in der – auf den ersten Blick – nachgewiesen schien, dass die Dicke der Karotis-Intima unter einer Kombination aus Simvastatin und retardierter Nikotinsäure im Vergleich zur Kombination aus Simvastatin und Ezetimib signifikant abnimmt. Auch der sekundäre Endpunkt, eine Kombination aus kardiovaskulären Ereignissen und Tod, wurde in der Simvastatin/Nikotinsäure-Gruppe seltener erreicht als in der Simvastatin/Ezetimib-Gruppe (3). Bei genauerem Hinsehen ließen die Aussagen der Hersteller-gesponserten Studie allerdings Zweifel aufkommen: vorzeitiger Studienabbruch zu einem für die Nikotinsäure-Gruppe günstigen Zeitpunkt, hohe „Dropout"-Raten und Per-protocol- statt Intention-to-treat-Analyse. Wir haben ausführlich darüber berichtet (4). Dass die Skepsis berechtigt war, bestätigte sich zwei Jahre später, als die AIM-HIGH-Studie wegen Ineffektivität der Nikotinsäure-Therapie abgebrochen wurde (5, vgl. auch 6).

Letzte Hoffnung setzte nun der pharmazeutische Unternehmer auf das Kombinationspräparat aus Nikotinsäure plus dem Prostaglandinrezeptor-Antagonisten Laropiprant (Tredaptive®). Durch den Zusatzstoff sollte die UAW Flush, die wahrscheinlich über Prostaglandinrezeptoren vermittelt wird, verhindert und so die Adhärenz gesteigert werden. Allerdings zeigte sich bereits in den Zulassungsstudien für das Kombinationspräparat, dass mit der Bekämpfung der Flush-Symptome neue UAW auftraten (7). Es kam unter Laropiprant signifikant häufiger zu einem relevanten Anstieg der Transaminasen, Übelkeit, Diarrhö sowie zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz bzw. der Stoffwechseleinstellung bei Diabetikern. Dennoch wurde 2007 die randomisierte kontrollierte HPS2-THRIVE Endpunkt-Studie gestartet, in der erneut eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden sollte. Diese Studie, in der die Kombination aus Statin, Laropiprant und Nikotinsäure randomisiert kontrolliert mit Statin allein verglichen wurde, endete im Oktober 2012.

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

Erste Ergebnisse wurden kürzlich verfügbar (8): Der primäre Endpunkt, eine Kombination aus kardiovaskulären Ereignissen und Tod, trat in der Nikotinsäure-Gruppe nicht seltener auf als in der Vergleichsgruppe. Unter den mit Nikotinsäure plus Laropiprant behandelten Patienten kam es jedoch signifikant häufiger zu schweren UAW. Welche UAW in welcher Häufigkeit genau auftraten, wurde noch nicht publiziert. Aus diesem Grund hat der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA das Nutzen-Schaden-Verhältnis des Kombinationspräparats als ungünstig bewertet und eine Aufhebung der Zulassung von Nikotinsäure/Laropiprant empfohlen (9). Um dem Zulassungsentzug zuvorzukommen, hat die Herstellerfirma MSD den Vetrieb des Arzneimittels am 11. Januar 2013 weltweit eingestellt (10, 11).

Fazit: Mit der Marktrücknahme von Nikotinsäure/Laropiprant (Tredaptive®) aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses endet nach einem halben Jahrhundert wohl die Ära der Nikotinsäurepräparate zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen.

Literatur

1. The **C**oronary **D**rug**P**roject research group (CDP): JAMA 1975, **231**, 360. Link zur Quelle
2. Canner, P.L., et al.: J. Am.Coll. Cardiol. 1986, **8**, 1245. Link zur Quelle
3. Taylor, A.J., et al.(ARBITER 6-HALTS = **AR**terial **B**iology for the **I**nvestigationof the **T**reatment **E** ffects of **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
4. AMB 2010, **44**, 05. Link zur Quelle
5. The AIM-HIGH-Investigators (**A**therothrombosis**I**ntervention in **M**etabolic syndrome with low **H** DL/hightriglycerides: **I**mpact on **G**lobal **H**ealth outcomes): N. Engl.J. Med. 2011, **365**, 2255. Link zur Quelle Erratum: N. Engl. J. Med. 2012, **367**, 189.
6. AMB 2011, **45**, 93. Link zur Quelle
7. AMB 2010, **44**, 29b. Link zur Quelle
8. 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
9. http://www.ema.europa.eu/… Link zur Quelle
10. http://www.ots.at/presseaussendung/ msd-liefert-update ueberdie naechsten schritte fuer tredaptiver nicotinsaeurelaropiprant Link zur Quelle
11. http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/20121227.pdf 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.