

AMB 2010, 44, 29b

## **Tredaptive® – neue UAW beim Versuch, die bekannten UAW von Nikotinsäure zu verringern**

Die zusätzliche Gabe von Nikotinsäure (Niacin = NS; Retardform in Niaspan®) zu einer bestehenden Statin-Therapie oder eine Monotherapie mit NS wirken sich günstig auf den Lipidstoffwechsel aus (1, 2). In einer randomisierten, kontrollierten Studie aus dem Jahr 2004 (1) mit fünf verschiedenen Behandlungsgruppen (Gruppe 1: retardierte NS 500 mg/d, gesteigert bis 2500 mg/d; Gruppe 2: Lovastatin 10 mg/d, gesteigert auf 40 mg/d; sowie drei Gruppen mit einer konstanten Lovastatin-Dosis: 10 mg/d, 20 mg/d oder 40 mg/d kombiniert mit unterschiedlichen NS-Dosierungen) wurden 164 Patienten mit primärer Hyperlipidämie 26 Wochen lang hinsichtlich Veränderungen im Lipidstoffwechsel beobachtet. Dabei ergab sich eine Senkung des LDL-Cholesterins für die Gruppe NS 1500 mg/d plus Lovastatin 20 mg/d von 35% vs. 22% für die Gruppe Lovastatin 20 mg/d ( $p < 0,001$ ). Jede Steigerung der Dosis von NS um 500 mg/d führte zu einer Abnahme des LDL-Cholesterins um 4% und einer Zunahme des HDL-Cholesterins um 8%. Die Maximaldosierungen (NS 2500 mg/d plus Lovastatin 40 mg/d) erhöhten das HDL-Cholesterin um 33% und senkten das LDL-Cholesterin um 47% und die Triglyzeride um 51%.

Als einzige randomisierte kontrollierte Studie für NS hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte liegt das Coronary Drug Project aus den Jahren 1966-1975 vor (3). Hier zeigte sich kein messbarer Effekt hinsichtlich der Gesamtletalität (primärer Endpunkt). Der sekundäre Endpunkt „kardiale Ereignisrate“ nahm unter der Behandlung aber signifikant ab (8,9% in der NS-Gruppe vs. 12,2% in der Plazebo-Gruppe;  $p < 0,01$ ). In einer post-hoc definierten Nachbeobachtung (4) zeigte sich neun Jahre nach Studienende eine geringere Letalität in der NS-Gruppe (52% vs. 58,2%;  $p < 0,001$ ). Die Validität der Ergebnisse des Coronary Drug Projects ist jedoch nicht ganz klar.

In der von uns kürzlich besprochenen Endpunktstudie ARBITER 6-HALTS (5) mit retardierter NS und dem fragwürdigen Endpunkt Intima-Media-Dicke, wurde die Wirksamkeit von NS bzw. Ezetimib (Ezetrol®) als Kombinationstherapie mit einem Statin bei 363 Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung bzw. einem erhöhten

kardiovaskulären Risiko evaluiert. NS reduzierte die Intimadicke, Ezetimib war in dieser Hinsicht unwirksam (6).

Nicht retardiertes NS ist schlecht verträglich. Besonders lästig ist eine Flush-Symptomatik. Bei einschleichender Dosierung und Einnahme in einer Retardform wird diese UAW gemildert, aber nicht beseitigt. Das führte zur Entwicklung von Tredaptive<sup>®</sup>, einem Kombinationspräparat aus NS und Laropiprant. Dieser Prostaglandinrezeptor-Antagonist soll die unter NS häufig auftretenden Flush-Symptome verhindern. Tredaptive<sup>®</sup> wurde hinsichtlich Wirkungen und UAW in einer aktuellen Studie (7) an über 1500 Patienten (Alter 18-85 Jahre) mit primärer Hypercholesterinämie bzw. gemischter Hyperlipidämie über einen Zeitraum von 24 Wochen getestet. Dabei erhielten die Patienten randomisiert entweder Tredaptive<sup>®</sup> oder retardierte NS oder Plazebo. Unter Tredaptive<sup>®</sup> nahmen im Vergleich zu Plazebo das LDL-Cholesterin um bis zu 18% sowie die Triglyzeride um bis zu 25% signifikant ab. Das HDL-Cholesterin stieg um bis zu 20% an. Flush-Symptome traten in der Tredaptive<sup>®</sup>-Gruppe signifikant seltener auf (7,5% vs. 15,2% in der NS-Gruppe;  $p < 0,001$ ). Signifikant häufiger waren jedoch Übelkeit und Diarrhö sowie Anstiege der Transaminasen. Andere UAW der NS, wie z.B. Verschlechterung der Glukosetoleranz, traten in beiden Gruppen auf.

In einer anderen Studie (8) bei Patienten mit Hyperlipidämie waren Flush-Symptome unter Tredaptive<sup>®</sup> ebenfalls seltener als unter NS (22% vs. 47%;  $p < 0,001$ ). Jedoch fand sich auch in dieser Studie unter Tredaptive<sup>®</sup> signifikant häufiger ein Anstieg der Transaminasen sowie eine Verschlechterung der Blutzuckereinstellung bei Diabetes mellitus. Studien mit klinisch relevanten Endpunkten und zur langfristigen Verträglichkeit von Tredaptive<sup>®</sup> liegen bisher nicht vor.

**Fazit:** Das Anwendungsgebiet der Nikotinsäure beschränkt sich auf eine Kombination bei unzureichender Wirkung von Statinen bzw. als Monotherapie bei Statin-Unverträglichkeit. Wegen der UAW Flush hat Nikotinsäure kein breites Anwendungsgebiet gefunden. Unter der Kombination Nikotinsäure plus dem Prostaglandinrezeptor-Antagonisten Laropiprant (Tredaptive<sup>®</sup>) waren Flush-Symptome zwar signifikant seltener als unter Nikotinsäure, jedoch waren Übelkeit und Durchfall sowie Anstiege der Transaminasen häufiger. Die Glukosetoleranz

wurde in beiden Gruppen verschlechtert. Wir raten daher von diesem Kombinationspräparat ab. Eine FDA-Zulassung wurde wegen fehlender Belege für Sicherheit und Wirksamkeit bisher nicht erteilt.

### **Literatur**

1. Insull, W., et al.: Arch. Intern. Med 2004, **164**, 1121.
2. Robinson, J.G.: Vasc. Health Risk Manag. 2009, **5**, 31.
3. The Coronary Drug Project Research Group: JAMA 1975, **231**, 360.
4. Canner, P.L., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 1986, **8**, 1245.
5. Taylor, A.J., et al. (ARBITER 6-HALTS = **AR**terial **B**iology for the **I**nvigation of the **T**reatment **E**ffects of **R**educing cholesterol 6 - **HDL** **A**nd **LDL** **T**reatment **S**trategies in atherosclerosis): N. Engl. J. Med. 2009, **361**, 2113.
6. AMB 2010, **44**, 05.
7. Maccubbin, D., et al.: Int. J. Clin. Pract. 2008, **62**, 1959.
8. Maccubbin, D., et al.: Am. J. Cardiol. 2009, **104**, 74.