

Nikotinsäure (Niaspan® Retardtabletten)

Indikation

Fettstoffwechselstörungen, besonders bei erhöhtem LDL-Cholesterin und erhöhten Triglyzeriden sowie niedrigem HDL-Cholesterin, und bei primärer Hypercholesterinämie in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer.

Als Monotherapie nur bei Unverträglichkeit eines HMG-CoA-Reduktasehemmers. Diät und nicht-pharmakologische Maßnahmen sind beizubehalten [1].

Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Studien mit Bestimmung kardiovaskulärer Endpunkte für die Kombination von Statinen mit Niaspan® liegen nicht vor. Gerade diese werden aber dringend benötigt um einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen von Niaspan® [2;3] und die damit verbundenen zusätzlichen Kosten beurteilen zu können. Die neue galenische Form und die einmalige abendliche Gabe sind bzgl. Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit nur bei niedriger Dosis (1,5 g/Tag) und kurzer Anwendungsdauer (8 Wochen) mit normal freisetzender Nikotinsäure vergleichbar [4;5]. Moderate Dosen von Niaspan® (1000 – 1500 mg/Tag)

können bei Patienten mit schwerer Dyslipidämie und gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus Typ 2 als zusätzliche Therapieoption in Erwägung gezogen werden [6]. In jedem Falle wird sich angesichts der derzeitigen Studienlage und unter dem Gesichtspunkt ärztlicher Rationalität die Verordnung von Nikotinsäure und Niaspan® auch in Hinblick auf das umfangreiche Nebenwirkungspotential auf eine kleine Patientenklientel beschränken, bei der die Therapie mit Statinen wegen Unverträglichkeit nicht möglich ist.

Kosten

Wirkstoff	Präparat / Dosierung	Packungspreis (€)	Monatstherapiekosten (€)
Nikotinsäure	Niaspan® Retardtabletten	98 Stück	
500 mg	2 x 500 mg/Tag	49,00	30,00

Preise: Lauertaxe, Stand: 15.02.2006

Wirkungsweise

Der Wirkmechanismus, über den die Nikotinsäure das Lipidprofil verändert, ist noch nicht vollständig geklärt. Bekannt ist, dass Nikotinsäure die Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe hemmt und somit weniger freie Fettsäuren in die Leber gelangen. Folglich werden dann auch weniger Fettsäuren zu Triglyzeriden verestert. Niaspan® wird vor dem Zubettgehen nach einem fettarmen Imbiss eingenommen. Die Therapie wird mit einer niedrigen Dosierung begonnen und stufenweise gesteigert. Je nach Ansprechen des Patienten wird die

Erhaltungsdosis individuell festgelegt. Sie beträgt nach einschleichender Dosierung (Dosisitrationsschema) in der Regel 1000 mg (entsprechend zwei Tabletten à 500 mg). Bei unzureichendem Therapieerfolg kann die Tagesdosis auf 1500 mg und danach auf 2000 mg gesteigert werden.

Nach oraler Einnahme wird Nikotinsäure schnell und umfassend resorbiert. Bei Frauen finden sich höhere Plasmakonzentrationen von Nikotinsäure und ihren Metaboliten [1;6].

Wirksamkeit

Niaspan® senkt die Konzentration aller atherogenen Plasmalipide/Lipoproteine und erhöht gleichzeitig die Konzentration des protektiven HDL (high-density lipoprotein). Bei vergleichbarer moderater Dosierung, 1,5 g Niaspan® abends versus 1,5 g Nikotinsäure (schnellfreisetzend) 3 mal/Tag sind die therapeutischen Wirkungen vergleichbar [7]. In Kombination mit Statinen ist die Lipidsenkung nochmals deutlich verstärkt [8]. Spezielle Studien zur Kombination von Niaspan® mit HMG-CoA-Reduktasehemmern liegen aber nicht vor [1]. Aus den Ergebnissen der HATS-Studie ist nicht erkennbar, welcher Anteil der Nikotinsäure zukommt [9]. Unter Niaspan® kann sich die HDL-Konzentration um ca. 25 % erhöhen. Eine Verringerung der Mortalität konnte auch in einer größeren Studie (Coronary Drug Project) [3] nicht eindeutig bewiesen werden, wenn auch unter Nikotinsäure gegenüber Placebo nichttödliche Myokardinfarkte (Rela-

tive Risikoreduktion RRR 27 %, Absolute Risikoreduktion ARR 3,3 % und Number Needed to Treat NNT = 30) sowie tödliche und nichttödliche ischämische Ereignisse (RRR 13 %, ARR 3,4 % und NNT = 29) signifikant weniger häufig auftraten. Somit konnte eine Wirksamkeit der Nikotinsäure bez. einer Senkung der Mortalität nicht nachgewiesen werden und nur nicht tödliche Myokardinfarkte und tödliche ischämische Ereignisse im Rahmen eines kombinierten Endpunktes zusammen mit nicht tödlichen Ereignissen konnten durch Nikotinsäure günstig beeinflusst werden. Hinweise auf eine günstige Wirkung auf Mortalität und Morbidität mit der Retardform Niaspan® konnten nicht nachgewiesen werden.

Bei akuten Magengeschwüren, bedeutsamen Leberfunktionsstörungen, arteriellen Blutungen sowie bei Kindern und Jugendlichen ist die Gabe von Niaspan® kontraindiziert.

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Wesentliche unerwünschte Arzneimittelwirkung [1] ist eine Flush-Symptomatik mit Wärmegefühl, Hautrötung und Juckreiz, von der in klinischen Studien bis zu 88 % der Teilnehmer berichteten; ungefähr 6 % brachen die Behandlung innerhalb eines Zeitraumes von vier Monaten deswegen ab [10–12]. Flush-Reaktionen können mit Schwindel, Tachykardie, Herzklopfen, Kurzatmigkeit, Schwitzen, Kältegefühl und/oder Ödemen einhergehen, in seltenen Fällen kann es zu Synkopen kommen. Häufig sind außerdem gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Durchfall. Toxische Amblyopie, zystisches Makulaödem, Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern,

Migräne und Schlaflosigkeit wurden ebenfalls berichtet. Zu beachten sind die Erhöhungen von Harnsäure- und Blutzuckerkonzentrationen sowie die Absenkung des Phosphatspiegels. Eine Kontrolle der Leberwerte ist in regelmäßigen Abständen durchzuführen.

Die gleichzeitige Gabe von HMG-CoA-Reduktasehemmern erhöht das Risiko für das Auftreten von Myopathien und Rhabdomyolysen. Bei Einnahme von Niaspan® kann es zu einer Verringerung der Thrombozytenzahl sowie Verlängerung der Prothrombinzeit kommen, so dass insbesondere vor Operationen und unter Antikoagulation Vorsicht geboten ist.

Literatur

1. Fachinformation Niaspan® Retardtabletten (Nicotinsäure). Stand: November 2004.
2. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES: Increasing HDL cholesterol with extended-release nicotinic acid: from promise to practice. *Neth J Med* 2004; 62: 229–234.
3. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360–381.
4. Goldberg A, Alagona P, Jr., Capuzzi DM et al.: Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1100–1105.
5. Knopp RH, Alagona P, Davidson M et al.: Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism* 1998; 47: 1097–1104.
6. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME et al.: Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1568–1576.
7. Knopp RH: Clinical profiles of plain versus sustained-release niacin (Niaspan) and the physiologic rationale for nighttime dosing. *Am J Cardiol* 1998; 82: 24U–28U.
8. Wolfe ML, Vartanian SF, Ross JL et al.: Safety and effectiveness of Niaspan when added sequentially to a statin for treatment of dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2001; 87: 476–479, A7.
9. Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al.: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–1592.
10. Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME et al.: Comparison of once-daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the ADVICOR Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation [ADVOCATE]). *Am J Cardiol* 2003; 91: 667–672.
11. Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM et al.: Efficacy and safety of an extended-release niacin (Niaspan): a long-term study. *Am J Cardiol* 1998; 82: 74U–81U.
12. Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR: A new extended-release niacin (Niaspan): efficacy, tolerability, and safety in hypercholesterolemic patients. *Am J Cardiol* 1998; 82: 29U–34U.