Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)
Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf
Geschäftsstelle: Tel: 0211 6006920 Fax: 0211 60069267 mail : info@dgk.org
Pressestelle: Tel: 0211 60069261 Fax: 0211 60069271 mail : presse@dgk.org

Pressemitteilung

Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: >Pressetext DGK 9/2007<

Einfluss einer zwölfwöchigen Therapie mit oralem Niacin auf die Endothelfunktion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (INEF-Studie)

Dr. Philipp S. Wild et al., Mainz

Die Ergebnisse klinischer und experimenteller Studien haben gezeigt, dass das HDL-Cholesterin eine wichtige Rolle bei der Verhinderung der Progression der Atherosklerose spielt. Als zugrunde liegender Mechanismus wird eine direkte Verbesserung der Endothelfunktion durch Steigerung der Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) diskutiert. Nikotinsäure, aber auch verzögert freigesetztes Niacin (extended-release / ER-Niacin), erhöhen die HDL-Cholesterinplasmakonzentration wirkungsvoll. Wir haben daher die Hypothese untersucht, dass ER-Niacin die Endotheldysfunktion bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung (KHK) verbessert.

Dr. Philipp S. Wild

In einer prospektiven, Investigator-initiierten klinischen Studie wurden 107 Patienten (8 Frauen, 99 Männer) im Alter von 35 bis 80 Jahren auf eine doppeltblinde Behandlung mit ER-Niacin oder Placebo randomisiert. Primäres Ziel der Studie war es, bei Patienten mit Endotheldysfunktion und stabiler KHK den Effekt einer zwölfwöchigen Therapie mit ER-Niacin (Niaspan®) zusätzlich zur leitlinienbasierten Dauertherapie der KHK auf die Endothelfunktion der Arteria brachialis zu untersuchen. Die Haupteinschlusskriterien der Studie waren eine angiografisch dokumentierte KHK sowie das Vorliegen einer Endotheldysfunktion, definiert als eine FMD < acht

Prozent. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren ein akutes Koronarsyndrom, eine Herzinsuffizienz, eine unkontrollierte Hyper- oder Hypotonie, Vorbehandlung mit Niacin oder eine Änderung kardiovaskulärer Medikamente innerhalb der letzten zwölf Wochen vor Studienbeginn. Die Studienteilnehmer haben nach einer dreiwöchigen Titrationsphase (1. Woche: 375 mg, 2. Woche: 500 mg, 3. Woche: 750 mg ER-Niacin/Tag) 1000 mg ER-Niacin/Tag oder Placebo eingenommen. Zur Messung der Endothelfunktion wurde die Dilatation der Arteria brachialis nach Induktion einer reaktiven Hyperämie als fluss-mediierte Dilatation (FMD) sonografisch gemessen. Die endothelunabhängige Dilatation der Arteria brachialis wurde als Diameteränderung nach 0,8 mg Nitroglyzerin s. l. sonografisch gemessen.

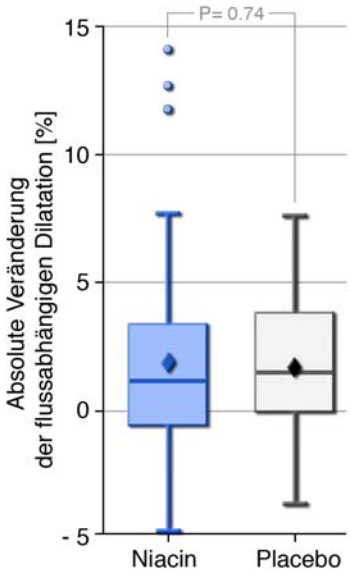
Die primäre Zielvariable der Studie war die absolute Änderung der FMD zwischen der Ausgangs- und der Abschlussuntersuchung. Als sekundäre Endpunkte wurden die Änderung der Nitroglyzerin-mediierten, endothelunabhängigen Dilatation (NMD), die Plasmalipidzusammensetzung sowie das hochsensitiv gemessene C-reaktive Protein (hs-CRP) definiert. Monitoring und Datenmanagement wurden durch das Koordinierungszentrum für Klinische Studien Mainz durchgeführt. Die statistische Analyse der validierten Datenbank erfolgte durch die Firma Alcedis GmbH, Gießen.

Die Behandlungsgruppen Niacin und Placebo waren hinsichtlich Alter, Geschlecht und Verteilung der Hauptrisikofaktoren (Body-Mass-Index, Bauchumfang, Raucherstatus, Diabetes, Hypertonie, Plasmalipidzusammensetzung und CRP) bei Einschluss konkordant. Die mittlere HDL-Cholesterinplasmakonzentration war bei der Ausgangsuntersuchung 50,3 mg/dl (Niacin-Gruppe) oder 48,5 mg/dl (Placebo-Gruppe). Die Vor- und begleitende Medikation mit Hemmstoffen des Renin-Angiotensinsystems (Niacin-Gruppe 79,2 % vs. Placebo-Gruppe 75,9 %) und HMG-CoA-Reduktasehemmern (Niacin-Gruppe 86,8 % vs. Placebo-Gruppe 87,0 %) war vergleichbar.

Im Intention-to-treat-Kollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied der absoluten Änderung der FMD in der Niacin-Gruppe (1,8 ± 0,5 %) im Vergleich zu Placebo (1,6 ± 0,5 %); $p = 0,74$). Beide Behandlungen waren ohne Einfluss auf die NMD. In der Niacin-Gruppe trat – wie erwartet – nach zwölf Wochen Therapie eine positive Beeinflussung der Plasmalipidzusammensetzung auf: Es fand sich eine signifikante Erhöhung der HDL-Cholesterinplasmakonzentration mit einer Erhöhung im Mittel von 9,6 mg/dl ($p < 0,0001$) sowie eine signifikante Senkung der Plasmakonzentration des LDL-Cholesterins um 7,7 mg/dl ($p = 0,013$) und der Triglyzeride um 19,5 mg/dl ($p = 0,013$). Beide Behandlungen waren jedoch ohne Einfluss auf die hs-CRP Plasmakonzentration als Marker der Inflammation. Eine ergänzende Post-hoc-Subgruppenanalyse der Patienten mit niedrigem HDL-Cholesterin (untere Tertile HDL ≤ 45 mg/dl) in der Ausgangsuntersuchung ergab im Gegensatz zum Gesamtergebnis eine signifikante Verbesserung der FMD nach der Therapie mit Niacin im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0476$).

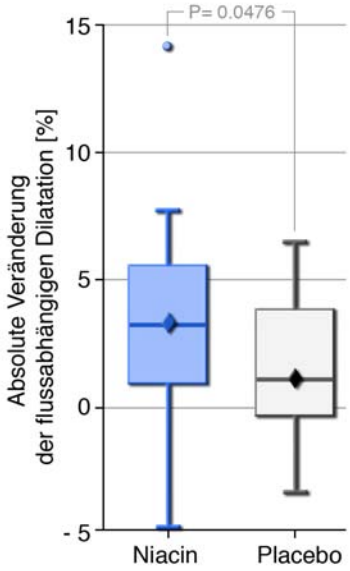
Zusammenfassend konnte in der vorliegenden INEF-Studie bei Patienten mit stabiler KHK und einer Endotheldysfunktion trotz der erwarteten Steigerung der HDL-Cholesterinplasmakonzentration kein Einfluss von ER-Niacin auf die Endothelfunktion der Arteria brachialis detektiert werden. Eine mögliche Erklärung für die Wider-

legung unserer Hypothese können die relativ hohen HDL-Cholesterinplasmakonzentrationen bei der Ausgangsuntersuchung sein, die die Effekte von ER-Niacin auf eine Endotheldysfunktion maskiert haben. Für diese Vermutung spricht die Verbesserung der Endothelfunktion in der Subgruppe der Patienten mit niedriger HDL-Cholesterinplasmakonzentration ≤ 45 mg/dl. Als weitere mögliche Erklärungen kommen 1. der hohe Anteil an Patienten, die vor und während der Studie mit einem ACE-Hemmer / AT1-Rezeptorantagonisten oder einem Statin behandelt wurden, 2. die kurze Behandlungsdauer von nur zwölf Wochen und 3. eine ER-Niacin-induzierte spezifische Erhöhung von HDL-Subfraktionen, die möglicherweise ohne Auswirkung auf die Gefäßfunktion sind, in Betracht. Zukünftige Studien sollten prospektiv die Wirkung von ER-Niacin auf die Endothelfunktion spezifischer Patientenpopulationen zum Beispiel mit niedriger HDL-Cholesterinplasmakonzentration sowie unter längerer Behandlung untersuchen.



Absolute Veränderung der fluss-mediierten Dilatation (FMD) der Arteria brachialis nach zwölfwöchiger randomisierter Therapie mit ER-Niacin vs. Placebo im Intention-to-treat-Kollektiv (n = 106)

Darstellung in Box-Whisker-Plots mit zugehörigem Mittelwert (♦), Median, obere und untere Quartile, Minimum/ Maximum sowie Ausreißer-Werten (•)



Absolute Veränderung der fluss-mediierten Dilatation (FMD) nach zwölf-wöchiger randomisierter Therapie mit ER-Niacin vs. Placebo in einer Sub-gruppenanalyse der Teilnehmer mit niedriger HDL-Cholesterinplasmakonzentration (untere Tertile ≤ 45 mg/dl)

Darstellung in Box-Whisker-Plots mit zugehörigem Mittelwert (♦), Median, obere und untere Quartile, Minimum/ Maximum sowie Ausreißer-Werten (•)