

Gabriel Engler

Dr. med.

## **Reproduzierbarkeit der Pharmakokinetik und der pharmakodynamischen Effekte von Nicotinsäure**

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. G. Mikus

Die Nicotinsäure ist ein wasserlösliches Vitamin aus dem B-Komplex und stellt eine wichtige Vorstufe für die Coenzyme NAD und NADP dar. Im Jahre 1955 konnte Robert Altschul demonstrieren, dass Nicotinsäure in hoher Dosierung zusätzlich Lipid-modifizierende Eigenschaften besitzt. Diese Eigenschaften sind neben einer Senkung von freien Fettsäuren, Triglyceriden, LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) auch durch eine deutliche Erhöhung des HDL-Cholesterins charakterisiert. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Nicotinsäure auch unabhängig von seinen Lipid-veränderten Eigenschaften über eine verminderte Produktion von endothelialen ROS-Produkte sowie über die Aktivierung des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) zu einer Abnahme der arteriosklerotischen Läsionen in der Gefäßwand beiträgt. Als häufigste Nebenwirkung tritt abhängig von der Darreichungsform bei fast allen Patienten eine kutane Vasodilatation (Flush) auf, welche den klinischen Einsatz der Nicotinsäure stark beeinträchtigt. Mit der Entdeckung des G-Protein-gekoppelten Nicotinsäure-Rezeptors GPR109A, welcher sowohl auf Adipocyten als auch Immunzellen exprimiert wird, konnte das Verständnis über die metabolischen und vaskulären Effekte der Nicotinsäure maßgeblich verbessert werden. Allerdings dürfte GPR109A nicht bei allen Lipid-modifizierenden Effekten der Nicotinsäure eine Rolle spielen. Nach Aktivierung des Nicotinsäure-Rezeptors GPR109A erfolgt die Vermittlung der Flush-Symptomatik über die lokal in der Haut gebildeten Prostaglandine PGD<sub>2</sub> und PGE<sub>2</sub>. Die Involvierung dieser Prostaglandine erklärt auch die seit langem bekannte klinische Beobachtung, dass Inhibitoren der Cyclooxygenase den Nicotinsäure-induzierten Flush partiell verhindern können. In den letzten Jahren konnte zusätzlich ein spezifischer Prostaglandin-Rezeptor-Antagonist (Laropiprant) entwickelt werden, der einen weiteren Schritt zur Patienten-Compliance beiträgt.

Im Rahmen einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-1-Studie wollten wir weitere Einblicke in die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (Senkung der freien Fettsäuren, Flush-Symptomatik) der Nicotinsäure sowie in die Beziehung beider Parameter zueinander gewinnen. Des Weiteren sollte die Ausprägung des Nikotinsäure-Rezeptors GPR109A auf Leukozyten in Beziehung zur Flush-Symptomatik untersucht werden. Dazu erhielten 18 gesunde Probanden zweimal die Gabe von 500 mg eines schnell freisetzenden Nicotinsäurepräparates sowie einmal die Gabe eines Placebos. Der Verlauf der

pharmakokinetischen Werte sowie die Senkung der freien Fettsäuren wurden durch regelmäßige Blutentnahmen gewährleistet. Die Flush-Symptomatik wurde durch ein Laser-Doppler-Messverfahren kontinuierlich aufgezeichnet.

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass sowohl die Pharmakokinetik der Nicotinsäure und ihrer Metabolite als auch die Flushsymptomatik reproduzierbar sind. Jedoch bestehen bezüglich der Flushsymptomatik hohe interindividuelle Unterschiede. Des Weiteren konnten wir keine zeitliche Korrelation zwischen der maximalen Ausprägung der Flush-Symptomatik und der maximalen Wirkkonzentration der Nicotinsäure und ihrer Metabolite im Blut feststellen. Ein Vergleich der AUC-Kurven der Flush-Symptomatik und der pharmakokinetischen Parameter legt den Verdacht nahe, dass auch die Nicotinursäure an der Vermittlung der Flushes beteiligt ist. Ebenso zeigte der direkte Vergleich der Nicotinsäure und ihrer Metabolite mit der Verfügbarkeit der freien Fettsäuren eine zeitliche Korrelation in der maximalen Wirkung von Nicotinursäure und den freien Fettsäuren. Da die Bestimmung der mRNA von GPR109A auf Leukozyten nicht gelang, konnte über die Beziehung der Flush-Symptomatik zur Ausprägung des Rezeptors auf Leukozyten keine Aussage getroffen werden.

Während frühere Patientenstudien einen potentiellen klinischen Nutzen der Nicotinsäure in Bezug auf KHK und Arteriosklerose darlegten, weisen die Daten der AIM-HIGH Studie keinen zusätzlichen Vorteil der Nicotinsäure zu einer bestehenden Statintherapie auf. Daher bleiben die Ergebnisse der noch laufende HPS2-THRIVE Studie abzuwarten, ob eine Anhebung des HDL-Cholesterins durch die Nicotinsäure das kardiovaskuläre Outcome verbessert, und die Nicotinsäure somit Bestandteil der Lipid-modifizierenden Substanzen bleibt.