

Johannes Mauch
Dr. med.

Der Einfluss von Acetylsalicylsäure und Ibuprofen auf die durch Niacin verursachte Flush-Symptomatik

Geboren am 01.08.1980 in Memmingen
Staatsexamen am 24.06.2008 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Gerd Mikus

Nikotinsäure wurde im Jahre 1955 zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen eingeführt. Zusammen mit den Statinen ist Nikotinsäure heute eine äußerst wirkungsvolle Arzneimittelkombination. Die Wirkung von Nikotinsäure auf den Fettstoffwechsel ist durch eine Senkung des LDL-Cholesterins, der Triglyzeride und des Lipoprotein (a), sowie durch die Erhöhung des HDL-Cholesterin-Spiegels charakterisiert. Als unerwünschte Wirkung tritt bei nahezu allen Patienten eine Flush-Symptomatik auf, die durch Hautrötung, vorübergehendes Hitzegefühl, Kribbelgefühl und Juckreiz gekennzeichnet ist. Die Symptome sind dosisabhängig auf die obere Körperhälfte beschränkt, können aber auch am Körperstamm und an den Extremitäten auftreten. Diese führen bei vielen Patienten zu einer Minderung von Therapieakzeptanz bzw. Compliance. Es gilt als gesichert, dass diese Flush-Symptomatik durch Prostaglandine, z.B. Prostaglandin D₂, vermittelt wird. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine Hemmung der Prostaglandinsynthese die Intensität der Flush-Symptomatik vermindert. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass der Nikotinsäurerezeptor GPR109A (HM74A), der die Fettstoffwechsel-regulierenden Wirkungen vermittelt, außerdem für die unerwünschte Flush-Symptomatik verantwortlich ist, indem er die Bildung und Freisetzung von Prostaglandinen aus Langerhans-Zellen der Haut stimuliert.

Im Rahmen einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-I-Studie am Klinisch-pharmakologischen Studienzentrum der Universitätsklinik Heidelberg sollten Erkenntnisse über die durch Nikotinsäure vermittelte Flush-Symptomatik, sowie ihre Abschwächung durch die Prostaglandinsyntheseinhibitoren Acetylsalicylsäure (ASA) und Ibuprofen gewonnen werden. Weiterhin sollte festgestellt werden, ob die Gabe von ASA und Ibuprofen die Wirksamkeit der Nikotinsäure auf die freien Fettsäuren (FFA) im Blutplasma beeinflusst.

Um eine Flush-Symptomatik hervorzurufen, wurde 18 gesunden Probanden 500 mg eines schnell freisetzenden Nikotinsäurepräparates (Niacor[®]) verabreicht. Eine halbe Stunde davor erhielten die Probanden ASA, Ibuprofen oder Placebo im Cross-over Design in randomisierter Zuteilung. Die Flush-Symptomatik wurde durch Messung der Hautdurchblutung mittels Laser-Doppler-Flussmessung (LDF) untersucht.

Mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) sollte auch die Intensität der Flush-Symptomatik durch den Probanden selbst beurteilt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie haben mittels LDF-Messungen gezeigt, dass sowohl ASA in der Dosierung 300 mg als auch Ibuprofen 400 mg eine signifikante Reduktion der Flush-Intensität bewirken. Die Flächen unter den Hautperfusionenindex-Kurven (AUC_{Flush}) waren bei Vorbehandlung mit ASA bzw. Ibuprofen jeweils signifikant kleiner als bei Vorbehandlung mit

Placebo. Dabei stellt die Laser-Doppler-Flussmessung (LDF) eine äußerst zuverlässige und genaue Methode dar, die Nikotinsäure-induzierte Flush-Symptomatik zu quantifizieren. Die Ergebnisse der VAS ergaben auch eine signifikante Reduktion der Symptome „Hautrötung“ und „Wärmegefühl“ nach Vorbehandlung mit ASA bzw. Ibuprofen im Vergleich zu Placebo. Für die Kategorien „Kribbelgefühl“ und „Juckreiz“ waren die Ergebnisse allerdings nicht signifikant. Die Vorbehandlung mit ASA bzw. Ibuprofen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nikotinsäure und ihrer Metaboliten Nikotinursäure und Nikotinamid. Auch konnte kein Einfluss von ASA bzw. Ibuprofen auf die FFA-Profile beobachtet werden. Die Flächen unter den FFA-Kurven (AUC_{FFA}) für ASA und Ibuprofen unterschieden sich nicht signifikant im Vergleich zur Vorbehandlung mit Placebo.