

## Die Einnahme von Nicotinsäure in überhöhter Dosierung kann die Gesundheit schädigen

Stellungnahme Nr. 018/2012 des BfR vom 06. Februar 2012

Nicotinsäure (Pyridin-3-Carbonsäure) und Nicotinamid bzw. Nicotinsäureamid (Pyridin-3-Carbonsäureamid) werden zu den Vitaminen des B-Komplexes gerechnet. In Europa werden beide Stoffe unter dem Begriff Niacin zusammengefasst. Anders ist es in den USA: Dort wird als Niacin vorwiegend die Nicotinsäure bezeichnet. Nicotinsäure und Nicotinamid dienen im Körper dazu, bestimmte Coenzyme zu bilden. Der menschliche Körper selbst ist in der Lage, Nicotinsäure und Nicotinamid aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan zu synthetisieren. Zugleich ist Niacin jedoch auch in vielen Lebensmitteln enthalten. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt, dass Erwachsene zwischen 13 und 18 mg Niacin täglich zuführen sollten. Diese Zufuhrmenge wird bei der in Deutschland üblichen Ernährung heute weit überschritten, so dass eine ausreichende Niacinversorgung gewährleistet ist.

Wird Nicotinsäure zusätzlich in hoher Dosierung eingenommen, können verschiedene gesundheitliche Beeinträchtigungen auftreten. Häufige Störungen sind Hautrötungen in Gesicht, am Nacken und an den Armen, Hitzegefühl, Nesselsucht mit stark juckenden Quaddeln und Hautjucken, oft bezeichnet als Flush-Symptome. Aber auch von weiteren Dosissteigerungen bis hinein in den Bereich von mehreren Gramm Nicotinsäure wurde berichtet. Dies kann zu Durchfall, Übelkeit und Erbrechen führen und sogar eine Gelbsucht und die Schädigung der Leber bewirken.

Nach Auffassung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) sollte daher als Nahrungsergänzungsmittel vertriebene Nicotinsäure in derartig überhöhten Dosierungen nicht verzehrt werden. Nicotinsäure-Präparate mit Verzehrsempfehlungen bis hin zu mehreren Gramm pro Tag betrachtet das Institut als nicht sichere Lebensmittel. Hiervon unberührt ist die bekannte Anwendung von Nicotinsäure als Wirkstoff in bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung verschiedener Stoffwechselstörungen unter ärztlicher Kontrolle.

### 1 Gegenstand der Bewertung

Nach Informationen einer Landesbehörde wird in bestimmten Fällen in Deutschland ohne ärztliche Überwachung für die Dauer von bis zu sechs Wochen der Stoff Niacin als Nicotinsäure in Form von Tabletten (Nahrungsergänzungsmittel) in hohen bis sehr hohen Tagesdosen zwischen 100 mg bis hin zu maximal 5000 mg Nicotinsäure eingenommen. Das behauptete Ziel dieser Praktik soll eine „Reinigung“ des Körpers sein. Die Landesbehörde weist darauf hin, dass hohe Mengen an Nicotinsäure schwerwiegende gesundheitliche Effekte auslösen könnten, wie z. B. gastrointestinale unerwünschte Wirkungen, Glukoseintoleranz sowie hepatotoxische Wirkungen. Das Bundesinstitut für Risikobewertung wurde gebeten, die möglichen gesundheitlichen Risiken der Einnahme der genannten hohen Dosen Niacin in Form von Nicotinsäure zu bewerten.

### 2 Ergebnis

Die Zufuhrempfehlung für Nicotinsäure bzw. Niacin als Vitamin des B-Komplexes beträgt für den Menschen pro Tag zwischen 13 und 18 mg. Diese Zufuhrempfehlung wird durch den Verzehr üblicher Lebensmittel praktisch erreicht und teilweise sogar überschritten. Die Dosierung von Nicotinsäure bzw. Niacin in Nahrungsergänzungsmitteln bewegt sich mengenmäßig in diesen Größenordnungen. Gemäß der Aufbereitungsmonographie für zugelassene Arzneimittel beträgt die empfohlene Dosierung von Nicotinsäure bei oraler Gabe zur Prophylaxe

laxe von Vitaminmangelzuständen 15–30 mg täglich, zur Behandlung bestehender Vitaminmangelzustände werden 50-100 mg mehrmals täglich empfohlen, soweit diese Mangelzustände im Rahmen der Ernährung nicht behoben werden können. Wissenschaftliche Gremien (SCF, Scientific Committee on Food; FNB, Food and Nutrition Board) haben für die als sicher erachtete Gesamttageszufuhr von Nicotinsäure über Lebensmittel aus allen Quellen („Tolerable Upper Limit“, UL) für gesunde Erwachsene eine Menge von 10 mg bzw. 35 mg abgeleitet.

Die jetzt in Rede stehende Dosierungshöhe von Nicotinsäure von anfangs 100 mg - bei Dosissteigerungen von jeweils 100 mg- bzw. 300 mg-Schritten - je nach Verträglichkeit bis hin zu maximalen Tagesdosen von 5000 mg (bei einer Dauer der Anwendung von bis zu sechs Wochen), welche mittels oraler Zubereitungen in Form von als Vitaminpräparate bezeichneten Tabletten erreicht werden soll, übersteigt damit den für Lebensmittel einschließlich Nahrungsergänzungsmitteln üblichen Dosierungsbereich wesentlich. Für den dargestellten Zweck einer „Reinigung“ des Körpers durch Aufnahme der genannten Nicotinsäuremengen mittels der angegebenen Präparate liegen keinerlei begründende Unterlagen zur Sicherheit und zur Eignung dieser Behandlung vor. Ebenfalls liegen keine Angaben zur genauen Zusammensetzung der in Rede stehenden Präparate vor.

Nicotinsäure kann in Dosen über 30 mg gefäßerweiternde Wirkungen auslösen. Ab Dosen von ca. 30 mg bis 50 mg Nicotinsäure (bei 5 % bzw. 50 % der Personen bei Dosen von 50 mg bzw. 100 mg Nicotinsäure) ist mit einer Flush-Symptomatik (Hautrötung an Gesicht, Nacken und Arme sowie sonstigen Körperarealen, Pruritus, Hitzegefühl, Urticaria) zu rechnen, mitunter auch in Verbindung mit Schmerzbeschwerden. Mit zunehmender Therapiedauer kann die Flush-Symptomatik abnehmen, chronisch rezidivierende Flush-Symptome, zumeist in milder Form, bleiben jedoch in 30–60% der Fälle bestehen. Einige Patienten erleiden ausgeprägtere Flushing-Symptome mit Brennen auf der Haut, Urticaria, periorbitalem Ödem, Konjunktivitis und/oder Schwellung der Nasenschleimhaut. Die Verabreichung von Tagesdosen von 300 mg bis 2000 mg Nicotinsäure kann gastrointestinale unerwünschte Wirkungen hervorrufen wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Verdauungsstörungen, Durchfall, Magenschmerzen. Bei Tagesdosen von 3000 mg Nicotinsäure wurde von Fällen von Gelbsucht, Anstieg von Bilirubin und Anstieg bestimmter Leber-typischer Enzyme im Serum (AST, Aspartat-Aminotransferase und ALT, Alanin-Aminotransferase; entsprechend GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase) als Zeichen toxischer Effekte auf die Leber bzw. als Zeichen des Untergangs von Leberzellen berichtet, verbunden mit Übelkeit, Schwäche bzw. körperlicher Erschöpfung der Betroffenen. Bei Präparaten mit verzögerter Freisetzung der Nicotinsäure wurden bereits unter Tagesdosen von 1000 mg bis 2000 mg lebertoxische Effekte beobachtet, in Einzelfällen auch bei geringerer Dosis. Schwere und potenziell lebensbedrohliche Fälle von Leberschädigungen und fulminanter Hepatitis wurden unter der Gabe von 3000 mg bis 9000 mg Nicotinsäure pro Tag beobachtet. In schwerwiegenden Fällen kam es zu fulminanter Hepatitis, Enzephalopathie, bis hin zum Erfordernis der Lebertransplantation.

Bei Dosen im Bereich von 3000 mg Nicotinsäure pro Tag ist eine Verminderung der Glucosetoleranz möglich, teilweise kann dieser Effekt bereits bei niedrigeren Tagesdosen auftreten. Die Nüchternwerte an Glukose im Blut können unter der Therapie mit Nicotinsäure ansteigen, was insbesondere für Patienten mit Störungen im Glukosestoffwechsel wie Diabetes mellitus bedeutsam ist. Bei Dosen im Bereich von 3000 mg Nicotinsäure pro Tag ist ein Anstieg der Harnsäurespiegel im Blut möglich.

Zahlreiche Publikationen weisen darauf hin, dass die Gabe von Nicotinsäure zu therapeutischen Zwecken in Tagesdosen von bis zu 2000 mg wegen des erheblichen Nebenwirkungs-

potenzials dieses Wirkstoffes nur unter ärztlicher Überwachung, mit den notwendigen Kontrolluntersuchungen und bei tatsächlicher arzneilicher Indikation vorzunehmen wäre. Bereits in diesem Dosisbereich werden für Nicotinsäure pharmakologische Wirkungen (hypolipämische und das Lipoproteinmuster beeinflussende Wirkungen) beschrieben und wird Nicotinsäure als Wirkstoff in Arzneimitteln verwendet. Dabei weisen die Gebrauchsinformationen dieser Arzneimittel ausführlich auf bestehende Gegenanzeigen, mögliche unerwünschte Wirkungen und sonstige Sicherheits-relevante Aspekte der Nicotinsäure-Anwendung.

Sollte es sich um Arzneimittel handeln, sind diese Zubereitungen offenbar als nicht zugelassene, zulassungspflichtige Arzneimittel zu bewerten und daher nicht verkehrsfähig. Sollte es sich bei diesen Präparaten um Lebensmittel handeln, geht das BfR davon aus, dass es sich bei diesen Präparaten um nicht sichere Lebensmittel im Sinne von Artikel 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 handelt, da schwerwiegende gesundheitliche unerwünschte Wirkungen möglich sind.

### 3 Begründung

#### 3.1 Risikobewertung

##### 3.1.1 Stoffcharakterisierung sowie Bedarf und Zufuhr in Hinblick auf Lebensmittel

Die Stoffe Nicotinsäure (Pyridin-3-Carbonsäure, CAS-Nr. 59-67-6) und Nicotinamid (Nicotinsäureamid, Pyridin-3-Carbonsäureamid, CAS-Nr. 98-92-0) werden zu den Vitaminen des B-Komplexes gerechnet und unter der Bezeichnung Niacin zusammengefasst. Im US-amerikanischen Schrifttum wird die Bezeichnung Niacin vorwiegend für den Stoff Nicotinsäure verwendet, während Nicotinamid oft als „niacinamide“ oder „nicotinamide“ bezeichnet wird (RÖMPP Online, 2012; FNB, 1998; Guyton, 2007; Jellin et al., 2009). In der Richtlinie 2001/15/EG der EU über Stoffe, die für Lebensmittel, die für besondere Ernährungszwecke bestimmt sind, und der Richtlinie 2002/46/EG für Nahrungsergänzungsmittel werden Nicotinsäure und Nicotinamid explizit aufgeführt und dabei unter dem Begriff Niacin subsummiert. Die Stoffe Nicotinsäure und Nicotinamid können im Organismus ineinander umgewandelt werden. Im eigentlichen Sinne handelt es sich nicht um Vitamine, da neben der Aufnahme über die Nahrung auch eine im Ausmaß variable körpereigene Biosynthese dieser Stoffe aus der essenziellen Aminosäure Tryptophan erfolgt, wobei 60 mg Tryptophan in etwa 1 mg Niacin (= 1 mg Niacin-Äquivalent) entsprechen (FNB, 1998; RÖMPP Online, 2012). Nicotinsäure und Nicotinamid dienen im menschlichen Organismus zur Synthese der als Coenzyme wirkenden Verbindungen Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) und Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADP) (Bässler et al., 2002; BfR Wissenschaft, 2004; SCF, 2002; RÖMPP Online, 2012). Die Bioverfügbarkeit von Nicotinsäure nach oraler Aufnahme ist gut, selbst Dosierungen im Bereich von 3 – 4 Gramm werden beim Menschen rasch und nahezu vollständig resorbiert (BGA, 1990; Gassmann, 1997; FNB, 1998; DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000).

Gemäß der Deutschen Gesellschaft für Ernährung liegt die Zufuhrempfehlung für Niacin für Erwachsene zwischen 13 mg und 18 mg pro Tag (DGE/ÖGE/SGE/SVE, 2000). Laut Nationaler Verzehrsstudie II aus dem Jahre 2008 liegt der Median der täglichen Niacin-Zufuhr (Niacin-Äquivalente) im Rahmen des üblichen Lebensmittelverzehr bei Männern bei 36 mg und bei Frauen bei 27 mg. In allen Altersgruppen liegt die Zufuhr an Niacin weit über der empfohlenen Zufuhr, lediglich 1 % der Männer und 2 % der Frauen erreichen die empfohlene tägliche Zufuhr nicht (NVS II, 2008). Die hohe Protein- und somit auch Tryptophanzufuhr trägt dazu bei, dass eine ausreichende Niacinversorgung der Bevölkerung gewährleistet ist.

Deutlich abweichend vom Dosierungsbereich als Vitamin wurde bzw. wird Nicotinsäure – nicht jedoch Nicotinamid - in täglichen Dosen im Bereich von 500–2000 mg, teilweise in Dosen von 3000 mg und auch höher, als Wirkstoff in Arzneimitteln zur Behandlung bestimmter Störungen des Fettstoffwechsels bzw. als Lipidsenker eingesetzt (Carlson, 2005; McCormack / Keating, 2005; Gibbons et al., 1995; Rader et al., 1992; Gille et al., 2008).

### 3.1.2. Gefährdungspotenzial und Risikocharakterisierung

Die Stoffe Nicotinsäure und Nicotinamid weisen ein unterschiedliches Gefährdungspotenzial auf. Im Vergleich zu Nicotinsäure besitzt Nicotinamid ein geringer ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil, ohne dass es dabei zu Flush-Symptomen kommt. Nicotinamid wird daher als Vitaminzusatz für Lebensmittel dem Stoff Nicotinsäure vorgezogen (Gaßmann, 1997; SCF, 2002). Von üblichen Lebensmitteln mit natürlichem Gehalt an diesen Stoffen wie z. B. Fleisch und Erdnüsse sind bei normalem Verzehr keine unerwünschten Wirkungen aufgrund dieser Stoffe zu erwarten (FNB, 1998). Da Nicotinsäure in hohen Dosen als Arzneimittel zu therapeutischen Zwecken bei bestimmten Störungen des Fettstoffwechsels bzw. als Lipidsenker eingesetzt wurde bzw. weiterhin eingesetzt wird, liegen Erkenntnisse zu möglichen unerwünschten Wirkungen beim Menschen unter hohen Nicotinsäuredosen vor (SCF, 2002; Carlson, 2005; Martindale, 2005). Nicotinsäure (nicht Nicotinamid) kann in Dosen über 30 mg gefäßerweiternde Wirkungen auslösen. Ab Dosen von ca. 30 mg bis 50 mg Nicotinsäure (bei 5 % bzw. 50 % der Personen bei Dosen von 50 mg bzw. 100 mg Nicotinsäure) ist mit einer Flush-Symptomatik (Hautrötung an Gesicht, Nacken und Arme sowie sonstigen Körperarealen, Pruritus, Hitzegefühl, Urticaria) zu rechnen, mitunter auch in Verbindung mit Schmerzbeschwerden (FNB, 1998; SCF, 2002; Carlson, 2005), während diese unerwünschte Wirkung unter Nicotinamid nicht auftritt (FNB, 1998; Carlson, 2005; Hathcock, 1997). Mit zunehmender Therapiedauer kann die Flush-Symptomatik abnehmen, chronisch rezidivierende Flush-Symptome, zumeist in milder Form, bleiben jedoch in 30–60 % der Fälle bestehen (BGA, 1990). Einige Patienten erleiden ausgeprägtere Flushing-Symptome mit Brennen auf der Haut, Urticaria, periorbitalem Ödem, Konjunktivitis und/oder Nasenschleimhautschwellung (Gille et al., 2008).

In einer Placebo-kontrollierten Studie mit gesunden Probanden zeigten unter der Gabe von 500 mg Nicotinsäure (schnell freisetzende, freiverkäufliche Form) als orale Einmaldosis bei Nüchterneinnahme 100 % der mit Verum Behandelten (n=33) Flush-Symptome, im Mittel traten diese 18 Minuten nach Einnahme auf und hielten für die Dauer von im Mittel 75 Minuten an. Weiter traten in der Nicotinsäure-Gruppe auf: Kältegefühl mit Hautblässe bei 51 %, generalisierter Juckreiz bei 75 %, gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit und teilweise Erbrechen bei 30 % sowie Hautkribbeln bei 30 % der Probanden. Drei Probanden der Nicotinsäure-Gruppe brauchten medizinische Hilfe und brachen die Studie wegen der Stärke der Nebenwirkungen vorzeitig ab (zwei Probanden wegen Erbrechen, einer wegen starker Magenkrämpfe und Übelkeit). Insgesamt 6 Probanden bezeichneten die Nebenwirkungen der Nicotinsäure-Gabe als unerträglich/untragbar („intolerable“). In der Placebogruppe (n=35) zeigte ein Proband nach 35 Minuten Flush-Symptome sowie ein Proband Übelkeit (Mills et al., 2003). Nach Gille und Mitarbeiter (2008) brechen bis zu einem Drittel der Patienten unter einer Therapie mit Nicotinsäure die Behandlung wegen nicht akzeptabler Flushing-Symptome ab (Gille et al., 2008).

Unter einer ansteigenden Dosierung von täglich bis zu 2000 mg Nicotinsäure einer prolongiert freisetzenden galenischen Formulierung zeigten bei einer Gesamtzahl von 566 Patienten im Verlauf von 15 Wochen Dauer 42 % der Patienten Flush-Symptome, bei 10 % der Patienten wurden diese Effekte als heftig bzw. schwer erachtet, 13 % zeigten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Bauchschmerzen, Durchfall und Übelkeit, ein Patient erlitt anaphy-

laktische Reaktionen (Vogt et al., 2006a und 2006b). Die Verabreichung von 300-2000 mg Nicotinsäure kann Übelkeit und Erbrechen bewirken (SCF, 2002; McCormack / Keating, 2005) sowie weitere unspezifische gastrointestinale Beschwerden (FNB, 1998; Jellin et al., 2009). Gille und Mitarbeiter (2008) beschreiben Sodbrennen, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Durchfall und Magenschmerzen als mögliche unerwünschte gastrointestinale Wirkungen.

Bei Dosen von 3000 mg Nicotinsäure über längere Zeit wurde von Fällen von Gelbsucht und Anstieg bestimmter Leber-typischer Enzyme im Serum als weitere Zeichen einer Leberschädigung bzw. des Untergangs von Leberzellen berichtet (SCF, 2002; Jellin et al., 2009). Nach McCormack und Keating (2005) wurde im Bereich von täglich 1000–3000 mg Nicotinsäure insbesondere eine Erhöhung des Leber-typischen Enzyms AST (Aspartat-Aminotransferase) beobachtet. McKenney und Mitarbeiter (1994) prüften ansteigende Dosen von täglich bis zu 3000 mg Nicotinsäure sowohl als Präparation mit verzögerter Wirkstofffreisetzung („sustained-release“, SR), als auch als Präparation ohne verzögerte Wirkstofffreisetzung („immediate-release“, IR) bei einer Studiendauer von bis zu 36 Wochen mit 46 Patienten. Bei Dosierungen von 500-1000 mg Nicotinsäure (Gruppe IR) zeigte etwa die Hälfte der Patienten vasodilatatorische Effekte wie Flush-Symptome, was unter dem Präparat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Gruppe SR) nicht der Fall war. Offenbar dosisabhängige Zeichen von Leberstörungen (Veränderung laborchemischer Leberfunktionsparameter ab einer Tagesdosis von 1000 mg Nicotinsäure, ab 2000 mg in Verbindung mit körperlicher Erschöpfung, Übelkeit, Durchfall, Gewichtsverlust) unter dem Präparat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Gruppe SR) sowie Übelkeit, Flush-Symptome, körperliche Erschöpfung sowie Hauterscheinungen wie Rash und Acanthosis nigrans ab 1000-2000 mg Tagesdosis unter dem Präparat ohne verzögerte Wirkstofffreisetzung (Gruppe IR) führten zu Therapieabbrüchen. Insgesamt ergaben sich Therapieabbrüche wegen unerwünschter Wirkungen bei 39 % (Gruppe IR) bzw. bei 78 % (Gruppe SR). Leber-bezogenen Störungen traten bei 52 % der Patienten der Gruppe SR auf und verschwanden innerhalb von vier Wochen nach Beendigung der Nicotinsäure-Gabe. Nach den Autoren sollte die Gabe von Nicotinsäure in den in dieser Studie geprüften Dosierungen wegen des erheblichen Nebenwirkungspotenzials dieses Wirkstoffes nur unter ärztlicher Kontrolle vorgenommen werden (McKenney et al., 1994). Rader und Mitarbeiter (1992) beschrieben, dass Leber-bezogene toxische Effekte wie Anstieg der Enzyme AST und ALT, der alkalischen Phosphatase sowie von Bilirubin im Blut unter täglichen Dosen ab 3000 mg Nicotinsäure (unveränderte Wirkstofffreisetzung) in Behandlungszeiträumen von 1–18 Monaten auftraten (Rader et al., 1992). Tatò und Mitarbeiter (1998) beschrieben drei Fälle einer toxisch bedingten Leberdysfunktion unter mehrmonatiger Therapie mit täglich 3000 mg Nicotinsäure (Präparate mit unveränderter Wirkstofffreisetzung), die Patienten äußerten insbesondere Übelkeit und Schwäche bzw. körperliche Erschöpfung. Ein Fall einer schweren akuten toxischen Reaktion der Leber unter einer Dosis von täglich 500 mg Nicotinsäure („sustained-release“) für die Dauer von 2 Monaten wurde beschrieben: Der Patient zeigte u. a. Übelkeit, Erbrechen, allgemeine Schwäche, deutlich erhöhte Serumwerte der Leber-bezogenen Enzyme AST und ALT, der alkalischen Phosphatase sowie des Bilirubins, entwickelte im weiteren Verlauf eine hepatische Enzephalopathie und musste intensivmedizinisch versorgt werden (Hodis, 1990). Fischer und Mitarbeiter (1991) berichteten von einem Fall eines tödlich verlaufenden fulminanten Leberversagens, nachdem eine mehrmonatige Therapie mit täglich 1000 mg („sustained-release“) Nicotinsäure auf eine tägliche Dosis von 2000 mg heraufgesetzt worden war (Fischer et al., 1991). Ferenchick und Rovner (1989) berichteten von einem 20-jährigen zuvor gesunden Mann, welcher nach einer Woche der Einnahme von täglich 6000 mg Nicotinsäure (Präparat mit unmodifizierter Wirkstofffreisetzung) in Selbstmedikation eine toxische Hepatitis in Verbindung mit Hämatemesis entwickelte. Laborchemisch zeigte der Patient u. a. deutlich erhöhte Serumwerte der Leber-

bezogenen Enzyme AST und ALT, des Bilirubins, sowie eine Störung der Gerinnungsparameter. Der Zustand des Patienten besserte sich nach Absetzen der Nicotinsäure (Ferenchick / Rovner, 1989). Etchason und Mitarbeiter (1991) berichteten von vier Patienten, welche (zum Teil nach Präparatewechsel) im Zeitverlauf von zwei Tagen bis sieben Wochen unter der Medikation von bis zu 3000 mg Nicotinsäure (Präparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung) klinische Symptome einer Hepatitis entwickelten (Etchason et al., 1991). Nach vierwöchiger Behandlung mit täglich 3000 mg Nicotinsäure entwickelte sich bei einem Patienten ein Störungsbild mit Übelkeit, Erbrechen und Zeichen von Leberzellschädigung, woraufhin die Medikation für mehrere Wochen abgesetzt wurde. 10 Wochen nach Wiedereinsetzen der Therapie mit täglich 3000 mg Nicotinsäure (keine Angaben zum Wirkstofffreisetzungsverhalten des verwendeten Präparats) zeigten sich im klinischen Bild dunkler Urin, Ikterus, Lethargie und Schläfrigkeit. Laborchemisch waren u. a. deutlich erhöhte Serumwerte der Leber-bezogenen Enzyme AST und ALT, des Bilirubins, sowie Störungen der Gerinnungsparameter zu verzeichnen. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient Leberversagen mit Enzephalopathie. Gemäß der Autoren sollen geeignete ärztliche Kontrollen in Hinblick auf mögliche Anzeichen von Lebertoxizität im Falle der Behandlung mit Nicotinsäure erfolgen (Clementz / Holmes, 1987), wie dies auch von anderen Autoren für wichtig erachtet wurde (Dalton / Berry, 1992; Coppola et al., 1994).

Schwere und potenziell lebensbedrohliche Fälle von Leberschädigungen und fulminanter Hepatitis wurden unter der Gabe von 3000 mg bis 9000 mg Nicotinsäure pro Tag beobachtet (SCF, 2002; Jellin et al., 2009). In schwerwiegenden Fällen kam es zu fulminanter Hepatitis, Enzephalopathie, bis hin zum Erfordernis der Lebertransplantation (FNB, 1998). McCormack und Keating (2005) empfahlen daher, Patienten mit bestehender Störung der Leberfunktion, mit Magengeschwüren oder Blutungen von einer Therapie mit Nicotinsäure auszunehmen. Verschiedene Autoren berichteten, dass die unter Dosen von 2000-3000 mg Nicotinsäure beobachteten hepatotoxischen Effekte insbesondere für die verzögert freisetzenden Zubereitungen („sustained-release formulation“) gelten würden. Als Erklärung wird angenommen, dass bei langsamer Freisetzung von Nicotinsäure ein Stoffwechselweg von hoher Affinität und niedriger Kapazität zu stärker toxischen Metaboliten (Amidierung, Pyrimidin-Metabolite) führe, während bei rascher Anflutung der Nicotinsäure für einen Großteil der Stoffmenge ein alternativer Metabolismus mit niedriger Affinität und hoher Kapazität (Konjugation) zum Tragen komme, welcher u. a. zu den bekannten Prostaglandin-vermittelten gefäßerweiternden Effekten mit Flush-Symptomen führe und vergleichsweise weniger zu hepatotoxischen Effekten (Pieper, 2002 und 2003; Norris, 2006; McCormack / Keating, 2005; Bhardwaj / Chalasani, 2007; Daul / Beuhler, 2011).

Auch gemäß SCF zeigen klinische Studien, dass kontrolliert- bzw. verzögert freisetzende Nicotinsäurepräparate im Vergleich zu normal- bzw. schnellfreisetzenden galenischen Formulierungen eine höhere Inzidenz hepatotoxischer Effekte aufzuweisen scheinen, jedoch zitiert der SCF Autoren (Gibbons et al., 1995), nach denen die hierzu vorliegenden Daten nicht einheitlich sind und eine derartige Schlussfolgerung kritisch zu sehen ist (SCF, 2002). Grundsätzlich ist anzunehmen, dass Nicotinsäurepräparate unabhängig von der Freisetzungsform Wirkstoff-bedingt klinisch relevante hepatotoxische Effekte verursachen können (FNB, 1998; MSED, 2000; Martindale, 2005; Gibbons et al., 1995; Brown et al., 2009). Nach Brown und Mitarbeiter (2009) sowie Guyton und Bays (2007) ist mit hepatotoxischen Effekten unter Präparaten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung ab Tagesdosen von 1500 mg Nicotinsäure zu rechnen, während dies bei Präparaten mit normaler Freisetzung bei Tagesdosen von ca. 3000 mg der Fall ist (Brown et al., 2009; Guyton / Bays, 2007). Nach Gibbons und Mitarbeiter (1995) erfordert eine Gabe höherer Dosen von Nicotinsäure unabhängig vom Freisetzungsverhalten des jeweiligen Präparats aufgrund des prinzipiellen Nebenwirkungspotenzials dieses Stoffes grundsätzlich eine ärztliche Überwachung. Auch für den Stoff Nico-

tinamid in Dosen von 3000 mg und höher pro Tag wurde von unerwünschten Wirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Zeichen von unerwünschten Effekten auf die Leber berichtet (Patterson et al., 1983; Rader et al., 1992; FNB, 1998).

Bei Dosen im Bereich von 3000 mg Nicotinsäure pro Tag ist mit einer Verminderung der Glucosetoleranz zu rechnen (Miettinen et al., 1969; Molnar et al., 1964; Schwartz, 1993; Gray et al., 1994; SCF, 2002; FNB, 1998; Jellin et al., 2009), teilweise wurde dieser Effekt bereits bei niedrigeren Tagesdosen beobachtet (Guyton, 2007). Die Nüchternwerte an Glukose im Blut können unter der Therapie mit Nicotinsäure ansteigen, weshalb Patienten mit Störungen im Glukosestoffwechsel wie Diabetes mellitus der besonderen Überwachung bedürfen (Guyton, 2007; Bays, 2008). Bei Dosen im Bereich von 3000 mg Nicotinsäure pro Tag ist ein Anstieg der Harnsäurespiegel im Blut möglich (Bässler et al., 2002; BGA, 1990; Gaßmann, 1997). Die dabei ansteigenden Harnsäurekonzentrationen können klinisch bedeutsam werden, so dass im Laufe der Nicotinsäure-Therapie laborchemische Kontrollen der Harnsäurekonzentration empfohlen werden (Carlson, 2005).

Nach Hathcock (1997) wären die Risiken von Dosen ab 1000 mg Nicotinsäure pro Tag – insbesondere bezüglich der Lebertoxizität – im Rahmen einer Therapie von Dyslipidämien unter ärztlicher Überwachung und regelmäßigen Kontrollen zu akzeptieren, nicht jedoch im Rahmen einer unkontrollierten Aufnahme derartiger Nicotinsäure-Dosen ohne ärztliche Indikation (Hathcock, 1997).

Aufgrund mangelnder Daten zur Sicherheit sollte eine orale Anwendung von Nicotinsäure in hohen Dosen in Schwangerschaft und Stillzeit vermieden werden (Jellin et al., 2009).

Aus den USA liegen Publikationen vor, wonach nach missbräuchlicher Anwendung von Nicotinsäure bzw. Niacin in Tagesdosen von mehreren Gramm schwere gesundheitliche Beeinträchtigungen auftraten (Heard / Mendoza, 2007; CDC, 2007; Mittal et al., 2007; Daul / Beuhler, 2011). Mittal und Mitarbeiter (2007) berichteten von als lebensbedrohlich bezeichneten unerwünschten Wirkungen bei zwei Patienten: So führte die innerhalb eines Zeitraums von 36 Stunden erfolgte orale Aufnahme von 2500 mg Niacin (zu verstehen als Nicotinsäure, bei jedoch fehlenden Angaben zur verwendeten genauen Niacinverbindung) zu unerwünschten Wirkungen mit Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, Blutgerinnungsstörungen sowie Störungen des Glucosestoffwechsels. Bei einem zweiten Patienten führte die im Zeitraum von 36 Stunden erfolgte Aufnahme von 5500 mg des Stoffes neben den bereits genannten Nebenwirkungen zusätzlich zur pathologischen Erhöhung bestimmter Leber-typischer Enzyme im Serum (AST, Aspartat-Aminotransferase und ALT, Alanin-Aminotransferase; entsprechend GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase) im Sinne einer toxisch bedingten Organreaktion (Mittal et al., 2007). Andere Autoren berichteten, dass nach Konsum von etwa 22,5 Gramm Nicotinsäure bzw. Niacin über einen Zeitraum von 48 Stunden in den Folgetagen ein intensivmedizinisch zu versorgendes, lebensbedrohliches, toxikologisch multiple Organe betreffendes Krankheitsbild auftrat mit u. a. mentalen Störungen, Erbrechen, Gelbsucht, Fieber, Blutdruckabfall, akutem Nierenversagen, Mikroangiopathie, hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und Koagulopathie, generalisierten Krampfanfällen, Störungen des Glucosestoffwechsels, Erhöhung bestimmter Leber-typischer Enzyme im Serum wie AST und ALT (Daul / Beuhler, 2011).

### 3.1.3 Sichere Gesamttageszufuhr von Nicotinsäure im Lebensmittelbereich

Das US-amerikanische Food and Nutrition Board (FNB) hat für die als sicher erachtete Gesamttageszufuhr von Nicotinsäure und Nicotinamid (Niacin) ein gemeinsames „Tolerable Upper Limit“ (UL) für gesunde Erwachsene von 35 mg abgeleitet, wobei als Endpunkt das

Auftreten von Flush-Symptomen unter Nicotinsäure gewählt wurde, verbunden mit einem Unsicherheitsfaktor von 1,5 und den Einschränkungen, dass dieser UL von bestimmten Verbrauchern vermutlich überschritten wird und sich nicht auf Patienten unter ärztlicher Überwachung bezieht (FNB, 1998). Der europäische wissenschaftliche Lebensmittelausschuss SCF (Scientific Committee on Food) hat im Jahr 2002 für Erwachsene (ausgenommen Schwangere und Stillende) separat den UL für Nicotinsäure bei 10 mg pro Tag und den UL für Nicotinamid bei 12,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht bzw. 900 mg pro Tag abgeleitet (SCF, 2002). Definitionsgemäß markiert dabei der UL die tägliche maximale chronische Aufnahmenge eines Nährstoffes aus allen Quellen, von der nach gegenwärtigem Kenntnisstand unwahrscheinlich ist, dass sie bei Menschen ein Risiko für das Auftreten unerwünschter gesundheitlicher Wirkungen darstellt („The maximum level of total chronic daily intake of a nutrient (from all sources) judged to be unlikely to pose a risk of adverse health effects to humans“, SCF, 2000). Bei einer Überschreitung des UL ist dieses Sicherheitsniveau nicht mehr gewährleistet. Diese vom SCF abgeleiteten als sicher erachteten Gesamttageszufuhren aus allen Quellen beziehen sich auf die Verwendung in Lebensmitteln und explizit nicht auf eine klinische Anwendung von Nicotinsäure als Arzneimittel unter ärztlicher Kontrolle (SCF, 2002).

#### 3.1.4 Nicotinsäure als Wirkstoff in Arzneimitteln

Nicotinsäure wird aufgrund seiner hypolipämischen und das Lipoproteinmuster beeinflussenden Wirkungen als Wirkstoff in Arzneimitteln verwendet (Heinzl, 2010a).

Im Jahre 1990 wurde vom damaligen Bundesgesundheitsamt (BGA) für Nicotinsäure eine Aufbereitungsmonographie für zulassungspflichtige Arzneimittel erstellt, in welcher u. a. wesentliche Aspekte zur Dosierung sowie zu möglichen unerwünschten Wirkungen und Gegenanzeigen dargelegt werden (BGA, 1990): Danach beträgt für Nicotinsäure bei oraler Gabe die Dosierung zur Prophylaxe bzw. zur Behandlung von Mangelzuständen 15–30 mg täglich bzw. 50–100 mg mehrmals täglich. Als therapeutische orale Dosen zur Behandlung bestimmter Störungen des Lipidstoffwechsels werden 3000–6000 mg, bis maximal 9000 mg Nicotinsäure täglich angegeben. Absolute Gegenanzeigen bei Dosen über 1000 mg Nicotinsäure betreffen Patienten mit akuter Herz-Kreislauf-Insuffizienz, relative Gegenanzeigen bei Dosen über 30 mg betreffen Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, akuten Blutungen, akutem Myokardinfarkt, peptischen Ulcera sowie schweren Leberparenchymerkrankungen. Weiter werden in der Aufbereitungsmonographie in Hinblick auf die Patientensicherheit die folgenden unerwünschten Wirkungen angegeben: Dosen über 30 mg können innerhalb der ersten Stunde zu ausgeprägten Hautrötungen, insbesondere an Gesicht und Armen, verbunden mit Pruritus und teilweise Urticaria führen. Unter chronischer Nicotinsäurebehandlung mit hohen Dosen: Hauttrockenheit, Hyperkeratosen, Hyperpigmentierung, gastrointestinale Reizerscheinungen (Sodbrennen, Inappetenz, Völlegefühl, Hyperazidität, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), Laborchemische Zeichen einer Leberschädigung (Anstieg von Transaminasen und/oder der alkalischen Phosphatase), nur vereinzelt peptische Ulcera und histologisch fassbare Veränderungen im Lebergewebe, unter Hochdosis Verminderung der Glukosetoleranz sowie klinische Manifestation eines Diabetes mellitus. Anstieg der Harnsäurespiegel im Plasma, vereinzelt Anfälle akuter Gichtarthritis. Nach Herzinfarkt Neigung zu Herzrhythmusstörungen. Patienten mit Diabetes mellitus, eingeschränkter Glukosetoleranz, Hyperurikämie bzw. Gichtanamnese, Ulcusanamnese oder laborchemischen Anzeichen einer Leberschädigung sind sorgfältig zu überwachen. Verwendung in Schwangerschaft und Stillzeit nur unter strenger Abwägung von Nutzen und Risiko einer Nicotinsäuregabe. Die pharmakologische Wirkung von Nicotinsäure im Dosisbereich von täglich 3000 – 6000 mg



stellt dabei wie angegeben eine hypolipämische Wirkung dar, die sich sowohl auf den Serumcholesterinspiegel wie auch auf den Serumtriglyceridspiegel auswirkt (BGA, 1990).

Laut Mustertexte zu Nicotinsäure (Fachinformation und Packungsbeilage) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) besteht für Arzneimittel mit pro Tablette 50 mg oder 100 mg Nicotinsäure Apothekenpflicht. Die Indikation bezieht sich auf die Therapie von Mangelzuständen an Nicotinsäure und deren Prophylaxe bei definierten Tagesdosierungen von 25 mg (bei Teilbarkeit der Tabletten) bis 400 mg Nicotinsäure. Weiter sieht der Mustertext für die Fachinformation die für die Sicherheit der Patienten notwendigen Angaben zu Gegenanzeigen und notwendigen Überwachungsmaßnahmen inhaltlich entsprechend der oben genannten BGA-Aufbereitungsmonographie für Nicotinsäure vor. Zu beachtende mögliche Wechselwirkungen betreffen die gleichzeitige Anwendung von Antihypertensiva, oralen Antidiabetika bzw. Insulin sowie gerinnungshemmenden Arzneimitteln. Als mögliche Nebenwirkungen verweisen die Mustertexte lediglich auf Flush-Symptome, da zur Behandlung von klinischen Vitamin-Mangelzuständen die tägliche Dosierung auf maximal 400 mg Nicotinsäure begrenzt wird (BfArM, 2002).

Das National Institute of Health der USA gibt für Nicotinsäure im Rahmen der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen die folgenden möglichen Nebenwirkungen an: Flush-Symptome, Hyperglykämie, Hyperurikämie, gastrointestinale Beschwerden und Hepatotoxizität. Absolute Kontraindikationen sind chronische Erkrankungen der Leber und schwere Gicht. Als relative Kontraindikationen werden angegeben: Diabetes mellitus, Hyperurikämie und Magengeschwüre. Die diesbezüglich empfohlenen Dosierungen unterscheiden sich je nach Freisetungsverhalten der Nicotinsäure-Arzneimittel und werden wie folgt angegeben: „immediate release (crystalline)“ Nicotinsäure 1500–3000 mg pro Tag, „extended release“ sowie „sustained release“ Nicotinsäure 1000–2000 mg pro Tag (NIH, 2001). Bei der Therapie mit Nicotinsäure werden aus Gründen der Patientensicherheit Blutuntersuchungen empfohlen (Leber-bezogene Enzyme, Glukose, Harnsäure), welche im Therapieverlauf zu wiederholen sind sowie die regelmäßige gesundheitliche Überwachung (ASHP, 1997; Guyton / Bays, 2007; Maccubbin et al., 2009).

Von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) wurde für den Europäischen Arzneimittelmarkt unter der Bezeichnung „Tredaptive“ im Jahre 2008 ein Arzneimittel zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bzw. Dyslipidämien mit pro Tablette 1000 mg Nicotinsäure mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (fixe Kombination mit 20 mg Laropiprant, einem Prostaglandinrezeptorantagonisten zur Verminderung der zu erwartenden Flush-Symptome) zugelassen. Die Erhaltungsdosis beträgt 2 Tabletten pro Tag, entsprechend 2000 mg Nicotinsäure / 40 mg Laropiprant (EMA, 2008; at, 2009). In Bezug auf den Kombinationspartner Nicotinsäure erfolgen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die Sicherheit der Patienten notwendige Angaben. Danach ist dieses Arzneimittel wie andere Nicotinsäurepräparate bei Patienten mit signifikanter oder unklarer Leberfunktionsstörung kontraindiziert und bei Patienten mit Niereninsuffizienz nur mit Vorsicht anzuwenden. Weitere Gegenanzeigen betreffen Patienten mit akuten Magengeschwüren sowie arteriellen Blutungen. Auf die Möglichkeit der Erhöhung von Lebertypischen Enzymen im Serum wird explizit hingewiesen. Daher sind gemäß EMA Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung sowie im Verlauf der Behandlung zunächst alle 6-12 Wochen im ersten Jahr, danach in regelmäßigen Abständen (z. B. halbjährlich) durchzuführen. Patienten, die erhöhte Werte Leber-bezogener Enzyme entwickeln, sollten beobachtet werden, bis sich die Werte normalisiert haben. Bei einem anhaltenden Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ab dem Dreifachen des oberen Normwertes ist die Dosis zu reduzieren oder dieses Arzneimittel abzusetzen. Aufgrund der möglichen Erhöhung der Nüchternblutzuckerwerte unter Nicotinsäurepräparaten wird empfohlen, Diabetiker

oder prädiabetische Patienten engmaschig zu überwachen, wobei eine Anpassung der Ernährung und/oder der Blutzucker-senkenden Therapie erforderlich sein kann. Weitere Vorsichtshinweise bzw. Kontrollmaßnahmen betreffen Patienten mit instabiler Angina pectoris oder akutem Myokardinfarkt, Patienten mit Gicht oder für Gicht prädisponierte Patienten sowie Patienten mit Ikterus, hepatobiliären Erkrankungen oder Magengeschwüren in der Anamnese. Als Nebenwirkungen aus mit dem Arzneimittel durchgeführten klinischen Studien wurden u. a. beobachtet: Flush-Symptome vor allem am Kopf, Hals und Oberkörper bei 12,3 % der Patienten, häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien sowie Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, häufig Erythem, Pruritus, Ausschlag, Urtikaria, klinisch relevante Erhöhungen von ALT und/oder AST ( $\geq$  dem Dreifachen des oberen Normwertes) bei ca. 1 % der behandelten Patienten, Erhöhung des Nüchternblutzuckers sowie der Harnsäure, Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen in einem Fall, Erniedrigung der Thrombozytenzahl. Weitere unter Nicotinsäure-Präparaten beobachtete unerwünschte Wirkungen werden aufgeführt, wie z. B. Überempfindlichkeitsreaktionen, verminderte Glukosetoleranz, Gicht, Gelbsucht, trockene Haut, Hyperpigmentierung, makulärer Ausschlag, Schwitzen (nachts oder kalter Schweiß), vesikulärer oder vesikulobullöser Ausschlag, Myalgie, Asthenie, Schüttelfrost, Gesichtsoedem, generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, kardiale Arrhythmien, Palpitationen, Tachykardie, Hypotonie. Die höchste eingenommene Dosis dieses Arzneimittels betrug 5000 mg Nicotinsäure /100 mg Laropiprant. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Probanden, die diese höhere Dosis erhielten, entsprachen denen nach einer hohen Dosis an Nicotinsäure und beinhalteten: Flush-Symptome, Kopfschmerzen, Pruritus, Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Durchfall, epigastrische und abdominale Schmerzen/Unwohlsein und Rückenschmerzen. Laborwertveränderungen beinhalteten erhöhte Werte von Amylase und Lipase, erniedrigter Hämatokrit sowie wurde okkultes Blut im Stuhl nachgewiesen. Die EMA beschreibt explizit die pharmakologische Wirkung von Nicotinsäure in der in diesem Arzneimittel vorliegenden Tagesdosis von 1000 mg bis 2000 mg. Danach wirkt Nicotinsäure in therapeutischen Dosen lipidmodifizierend. Nicotinsäure senkt die Werte von LDL-Cholesterin ("low density lipoprotein"-Cholesterin), Gesamt-Cholesterin, VLDL-Cholesterin ("very low density lipoprotein"-Cholesterin), Apo B (Apolipoprotein B, dem wichtigsten LDL-Proteinbestandteil), Triglyzeriden und Lipoprotein (a) (Lp(a), ein veränderter LDL-Cholesterin-Partikel) und erhöht die Werte von HDL-Cholesterin ("high density lipoprotein"-Cholesterin) und Apo A-I (Apolipoprotein A-I, dem wichtigsten Proteinbestandteil von HDL). Der in diesem Arzneimittel zusätzlich enthaltene Wirkstoff Laropiprant soll lediglich die aufgrund der Nicotinsäure zu erwartenden Flush-Symptome unterdrücken und hat weder eine Wirkung auf die Lipidspiegel noch interferiert er mit der Wirkung von Nicotinsäure auf Lipide (EMA, 2008; Fachinformation „Tredaptive“, 2011; Heinzl, 2010b; McKenney et al., 2010).

#### 4 Handlungsrahmen / Maßnahmen

Der Stoff Nicotinsäure weist ein erhebliches Nebenwirkungspotenzial auf, das die Zubereitung als nicht sicher i. S. d. Art. 14 Verordnung 178/2002 (EG) erscheinen lässt. Aus Sicht des BfR bestehen im übrigen Zweifel an der Lebensmitteleigenschaft von Nicotinsäure in der vorgesehenen Dosierung von bis zu 5000 mg als Tagesdosis. Dann wäre die Zubereitung allerdings als zulassungspflichtiges, aber nicht zugelassenes Arzneimittel zu betrachten und aus diesem Grund nicht verkehrsfähig.

## 5 Referenzen

ASHP (1997): ASHP Reports: ASHP therapeutic position statement on the safe use of niacin in the management of dyslipidemias. *Am J Health Syst Pharm*, 54: 2815-2819

at (2009): Neu auf dem Markt: Lipidsenker Tredaptive: Nicotinsäure ohne Flush? *arznei-telegramm*, Jg 40, Nr 12, 104-105

Bays H (2008): Safety of niacin and simvastatin combination therapy. *The American Journal of Cardiology*, 101 [suppl]: 3B-8B

Bhardwaj SS and Chalasani N (2007): Lipid lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*, 11 (3): 597-vii

BfR Wissenschaft (2004): Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln – Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte, Teil I, Seiten 143-153: Risikobewertung zu Niacin. Herausgegeben von A. Domke, R. Großklaus, B. Niemann, H. Przyrembel, K. Richter, E. Schmidt, A. Weissenborn, B. Wörner, R. Ziegenhagen, Bundesinstitut für Risikobewertung, BfR Wissenschaft 03/2004, Berlin

Bässler K-H, Grünh E, Loew D, Pietrzik K (2002) *Vitamin-Lexikon für Ärzte, Apotheker und Ernährungswissenschaftler*. 3. Auflage. Urban & Fischer, München

BfArM (2002): Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Muster für Fach- und Gebrauchsinformationen. Fachinformation Nicotinsäure Tabletten 50/100 mg, Nr.: nicotinsaeure\_oral\_spcde\_2002-04-15\_002, nicotinsaeure\_oral\_pal\_2002-04-15\_002, Stand: 15.04.2002, Recherche im Internet ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)) am 10.01.2012

BGA (1990): Bundesgesundheitsamt: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln. Aufbereitungsmonographie Nicotinsäure. *Bundesanzeiger* Nr. 76 vom 21.04.1990, S. 2154

Brown WV, Goldberg AC, Guyton JR, Knopp RH (2009): The use of niacin. *Journal of Clinical Lipidology*, 3: 65-69

Carlson LA (2005): Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50<sup>th</sup> anniversary review. *Journal of Internal Medicine*, 258: 94-114

CDC (2007): Centers for Disease Control and Prevention: Use of niacin in attempts to defeat urine drug testing – five states, January – September 2006. *MMWR*, April 20, 207 / 56 (15): 365-366

Clementz GL, Holmes AW (1987): Nicotinic acid-induced fulminant hepatic failure. *J Clin Gastroenterol*, 9 (5): 582-584

Coppola A, Brady PG, Nord HJ (1994): Niacin-induced hepatotoxicity: Unusual presentations. *Southern Medical Journal*, Vol 87, No 1, 30-32

Dalton TA, Berry RS (1992): Hepatotoxicity associated with sustained-release niacin. *The American Journal of Medicine*, Vol 93, 102-104

Daul AM, BeuhlerMC (2011): Niacin toxicity resulting from urine drug test evasion. *Journal of Emergency Medicine*, Vol 41, No 3, e65-e68

DGE/ÖGE/SGE/SVE (2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Umschau Braus Verlag, Frankfurt/Main

EMA (2008): European Medicines Agency, Evaluation of Medicines for Human Use, Doc. Ref.: EMEA/348364/2008, CHMP Assessment Report for Tredaptive, International Nonproprietary Name: nicotinic acid / laropiprant, Procedure No. EMEA/H/C/889

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000889/WC500042219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000889/WC500042219.pdf)

Tredaptive, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000889/WC500042216.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000889/WC500042216.pdf)

Etchason JA, Miller TD, Squires RW, Allison TG, Gau GT, Marttila JK, Kottke BA (1991): Niacin-induced hepatitis: A potential side effect with low-dose time-released niacin. Mayo Clin Proc, 66: 23-28

Fachinformation „Tredaptive“ (2011): Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), „Tredaptive“ 1000 mg / 20 mg Tabletten, Firma MSD, 85540 Haar, Stand der Information: September 2011

Ferenchick G, Rovner D (1989): Case report: Hepatitis and hematemesis complicating nicotinic acid use. Am J Med Sci, 298 (3): 191-193

Fischer DJ, Knight LL, Vestal RE (1991): Fulminant hepatic failure following low-dose sustained-release niacin therapy in hospital. West J Med, 155: 410-412

FNB (1998) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Report: Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline, p.123-149

Gaßmann B (1997) Niacin - Definition, Ernährungsphysiologie, Stoffwechsel, Empfehlungen, Versorgung und Versorgungszustand in der Bundesrepublik Deutschland. Ernährungs-Umschau, 44, 10:384-387

Gibbons LW, Gonzalez V, Gordon N, Grundy S (1995): The prevalence of side effects with regular and sustained-release nicotinic acid. The American Journal of Medicine, 99: 378-385

Gille A, Bodor ET, Ahmed K, Offermanns S (2008): Nicotinic acid: Pharmacological effects and mechanisms of action. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 48: 79-106

Gray DR, Morgan T, Chretien SD, Kashyap ML (1994) Efficacy and safety of controlled-release niacin in dyslipoproteinemic veterans. Ann. Intern. Med. 121, 4: 252-258

Guyton JR (2007): Niacin in cardiovascular prevention: mechanisms, efficacy and safety. Curr Opin Lipidol, 18: 415-420

Guyton JR, Bays HE (2007): Safety considerations with niacin therapy. Am J Cardiol, 99 [suppl]: 22C-31C

Hathcock JN (1997): Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am J Clin Nutr*, 66: 427-437

Heard K, Mendoza CD (2007): Consequences of attempts to mask urine drug screens. *Annals of emergency Medicine*, Vol 50, No 5, 591-592

Heinzi S (2010a): Nicotinsäure – Umfassende Modifikation der Lipidwerte. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg 107, Heft 17, Seite A827

Heinzi S (2010b): Risikopatienten – Facettenreiches Lipidmanagement. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg 107, Heft 6, Seite A249

Hodis HN (1990): Letters: Acute hepatic failure associated with the use of low-dose sustained-release niacin. *JAMA*, Vol 264, No 2, p 181

Jellin JM, Gregory PJ, et al., (2009): Pharmacist's Letter / Prescriber's Letter, *Natural Medicines Comprehensive Database*. 12<sup>th</sup> ed. Stockton, CA, USA, Therapeutic Research Faculty, 2009, Niacin and Niacinamide (Vitamin B3): 1231-1239

Knip M, Douek IF, Moore PT et al. (2000) Safety of high dose nicotinamide: a review. *Diabetologia* 43: 1337-1345

McCormack PL, Keating GM (2005): Prolonged-release nicotinic acid. A review of its use in the treatment of dyslipidaemia. *Drugs*, 65 (18): 2719-2740

Maccubbin D, Koren MJ, Davidson M, Gavish D, Paternak RC, Macdonell G, Mallick M, McCrary Sisk C, Paolini JF, Mitchel Y (2009): Flushing profile of extended-release niacin/laropiprant versus gradually titrated niacin extended-release in patients with dyslipidemia with and without ischemic cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 104: 74-81

Martindale (2005): *Martindale – The complete drug reference*, thirty-fourth edition, edited by Sean C Sweetman, Pharmaceutical Press 2005, London Chicago, Nicotinic acid: 1441-1442

McKenney JM, Proctor JD, Harris S, Chinchili VM (1994): A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *The Journal of the American Medical Association*, Vol 271, 672-677

McKenney J, Bays H, Koren M, Ballantyne CM, Paolini JF, Mitchel Y, Betteridge A, Kuznetsova O, Sapre A, McCrary Sisk C, Maccubbin D (2010): Safety of extended-release niacin/laropiprant in patients with dyslipidemia. *Journal of Clinical Lipidology*, 4: 105-112

Mills E, Prousky J, Raskin G, Gagnier J, Rachlis B, Montori VM, Juurlink D (2003): The safety of over-the-counter niacin. A randomized placebo-controlled trial. *BioMed Central BMC Clinical Pharmacology*, 3:4

MSED (2000): *Meyler's Side Effects of Drugs*, an encyclopedia of adverse reactions and interactions, fourteenth edition, editors MNG Dukes and JK Aronson, Elsevier 2000, Nicotinic acid derivatives, Nicotinic acid: 632-633, 1345-1346

Mittal MK, Florin T, Perrone J, Delgado JH, Osterhoudt KC (2007): Toxicity from the use of niacin to beat urine drug screening. *Annals of Emergency Medicine*, Vol 50, No 5, 587-590

NIH (2001): Third report of the national cholesterol education program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Executive Summary, National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, National Cholesterol Education Program, NIH Publication No 01-3670, May 2001

<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf>

<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>

Norris RB (2006): "Flush-free niacin": Dietary supplement may be "benefit-free. Preventive Cardiology, Winter 2006, p 64-65

NVS II (2008): Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht, Teil 2, Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. Herausgeber Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, Karlsruhe

[http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVSII\\_Abschlussbericht\\_Teil\\_2.pdf](http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf)

Patterson DJ, Dew EW, Gyorkey F, Graham DY (1983): Niacin hepatitis. Southern Medical Journal, Vol 76, No 2, 239-241

Pieper JA (2002): Understanding niacin formulation. The American Journal of Managed Care, 8: S308-S314

Pieper JA (2003): Overview of niacin formulations: Differences in pharmacokinetics, efficacy and safety. Am J Health-Syst Pharm, Vol 60, Suppl 2, S9-S14

Rader JI, Calvert RJ, Hathcock JN (1992) Hepatic toxicity of unmodified and time-release preparations of niacin. Am. J. Med. 92: 77-81

RÖMPP Online (2012): Version 3.19, Georg Thieme Verlag: Niacin, bearbeitet von Thomas Kolter und Jutta Möseneder

<http://roempp.com>

SCF (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Intake Levels of Nicotinic Acid and Nicotinamide (Niacin), expressed on 17 April 2002.

SCF/CS/NUT/UPPLEV/39 Final 6 May 2002, [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80j\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80j_en.pdf)

SCF (2000): Scientific Committee on Food: Guidelines of the Scientific Committee on Food for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals (adopted on 19 October 2000)

Schwartz ML (1993): Severe reversible hyperglycemia as a consequence of niacin therapy. Arch Intern Med, 153: 2050-2052

Tatò F, Vega GL, Grundy SM (1998): Effects of crystalline nicotinic acid-induced hepatic dysfunction on serum low-density lipoprotein cholesterol and lecithin cholesteryl acyl transferase. The American Journal of Cardiology, Vol 81, 805-807

Vogt A, Kassner U, Hostalek U, Steinhagen-Thiessen E (2006a): Evaluation on the safety and tolerability of prolonged-release nicotinic acid in a usual care setting: the NAUTILUS study. Current Medical Research and Opinion, Vol 22 No 2, 417-425

Vogt A, Kassner U, Hostalek U, Steinhagen-Thiessen E (2006b): Safety and tolerability of prolonged-release nicotinic acid in patients aged > 65 years enrolled in NAUTILUS. The British Journal of Cardiology, V