DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 47, S. 49; Ausgabe 07 / 2013

Kardiovaskuläre Ereignisse nach Therapie mit Clarithromycin oder Azithromycin

Zusammenfassung: Aktuelle epidemiologische Untersuchungen unterstützen die bisher nur aus kleineren Studien abgeleiteten Signale, dass eine antibiotische Behandlung mit Makroliden, speziell Clarithromycin und Azithromycin, bei kardiovaskulären Risikopatienten zu bedrohlichen Komplikationen führen kann.

Einleitung: In der Reihe der häufig verordneten Antibiotika in Deutschland stehen die Makrolide mit 56,7 Mio. verordneten Tagesdosen an vierter Stelle nach Aminopenicillinen (80,3 Mio.), Cefalosporinen (68,0 Mio.) und Tetrazyklinen (59,1 Mio.; 1). Wegen der häufigen Verordnung können auch seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Praxis von Bedeutung sein. Andererseits haben vor Jahren Hoffnungen auf zusätzliche positive Wirkungen der Makrolide rasch große Beachtung gefunden. Einige Befunde ließen nämlich vermuten, dass Infektionen mit Chlamydia pneumoniae die Koronarsklerose fördern und dass eine kurzzeitige „Eradikationstherapie" mit Makroliden sich postinfarziell prognostisch günstig auswirken könnte, speziell bei Patienten mit erhöhten IgG-Antikörpern gegen Chlamydien (2-5). Bei einer Überprüfung fand dann aber eine randomisierte, doppelt verblindete dänische Untersuchung mit 4.373 Patienten sogar ein erhöhtes kardiales Risiko, wenn nach einem koronaren Ereignis eine Prophylaxe mit Clarithromycin (CM) durchgeführt wurde (6). Makrolide verlängern mehr oder weniger deutlich die QT-Zeit (7), und schon damals wurde vermutet, dass Rhythmusstörungen die kardialen UAW von Makroliden verursachen. Es bestand die Sorge, dass diese UAW auch in der Praxis eine Rolle spielt.

Im März 2013 wurde nun im Brit. Med. J. über das kardiovaskuläre Risiko einer fünftägigen Therapie mit CM berichtet bei Patienten mit akuten Exazerbationen einer Chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und bei Patienten mit ambulant erworbener Lungenentzündung (CAP; 8). Es wurden Daten zweier prospektiv organisierter Registerstudien mit insgesamt etwa 3.000 Patienten ausgewertet. Kombinierter Endpunkt war Krankenhausaufnahme infolge Akutem Koronarsyndroms, dekompensierter Herzinsuffizienz, bedrohlichen Rhythmusstörungen oder Plötzlicher Herztod im Verlauf des Jahres nach der akuten Therapie. Die Verum-Patienten wurden multivariat verglichen mit Kontroll-Patienten, die nicht mit CM, sondern anderen Antibiotika behandelt worden waren, aber bezüglich Schweregrad der Erkrankung, Alter, Geschlecht, Anamnese und Begleittherapie den CM-Patienten entsprachen (Propensity score matching).

Ergebnisse (vgl. Tab. 1): Bei Patienten mit COPD wurden im Verlauf des ersten Jahres nach der Therapie insgesamt 268 bedrohliche kardiovaskuläre Ereignisse registriert (kombinierter Endpunkt). Sie waren bei den mit CM Behandelten signifikant häufiger als bei den Kontrollen. Auch das Akute Koronarsyndrom war in der CM-Gruppe häufiger und die kardiale Letalität höher.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Bei den insgesamt jüngeren und weniger polymorbiden Patienten mit CAP war der kombinierte Endpunkt zwar insgesamt seltener, aber auch bei den mit CM Behandelten – wie bei COPD – häufiger. Dies betraf jedoch nicht das Akute Koronarsyndrom und die kardiale Letalität. In einer Analyse von Subgruppen waren die herzkranken Patienten je nach Schweregrad häufiger betroffen als die herzgesunden. Entsprechend der langen Wirkdauer von CM, sind die UAW nicht auf die Zeit während der Therapie beschränkt. Die Autoren berechnen hinsichtlich zusätzlicher kardiovaskulärer UAW insgesamt eine Number needed to harm (NNH) bei COPD von 8 und bei CAP von 11.

Die kardiovaskulären UAW von Azithromycin (AM) sind insgesamt seltener. Auch zu diesem Makrolidantibiotikum gibt es zwei aktuelle, sehr große und sorgfältig multivariat adjustierte Registerstudien (Propensity score matching). Eine haben wir im vorigen Jahr referiert (9). Es wurden die Daten von etwa 3 Mio. Patienten aus dem Tennessee Medicaid Programm ausgewertet. Das Risiko, nach fünftägiger Therapie mit AM an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben, war insgesamt gering (85,2/1 Mio.), aber dennoch signifikant höher im Vergleich zu den Kontrollen (29,8/1 Mio.) und zu den mit Amoxicillin behandelten Patienten (31,5/1 Mio.). Die zusätzlichen Todesfälle nach AM waren ganz überwiegend plötzliche Ereignisse.

Im Mai 2013 wurde im N. Engl. J. Med. eine Registerstudie aus Dänemark zu UAW von AM veröffentlicht, die zu etwas anderen Ergebnissen kam (10). Die zentrale digitale Datensammlung zu Therapie und Verlauf von Erkrankungen in Dänemark macht es möglich, große Teile der Bevölkerung retrospektiv zu analysieren. In dieser Untersuchung wurden von allen 4.732.876 Dänen zwischen 16 und 64 Jahren in den Jahren 1997-2010 die Verordnungen der Medikamente, die kardiovaskuläre Letalität sowie mehr als sechzig Daten zu Diagnostik und Therapie multivariat adjustiert ausgewertet (Propensity score matching). Verglichen wurde die kardiovaskuläre Letalität während (Tag 1-5) und bis 35 Tage nach 1.102.050 AM-Behandlungsperioden mit der von gleich vielen Kontrollen ohne antibiotische Therapie und 7.364.292 Patienten, die während der 13-jährigen Beobachtungszeit z.T. mehrfach Penicillin V erhalten hatten.

Ergebnisse (vgl. Tab. 2): Während der Behandlungsphasen mit AM war die kardiovaskuläre Letalität signifikant höher als bei den nicht antibiotisch behandelten Kontrollen. Ein signifikantes Zusatzrisiko der AM-Therapie gegenüber der Penicillin-V-Therapie war aber nicht erkennbar.

Die kardiovaskulären UAW von AM unterschieden sich also nicht signifikant von denen bei Penicillin. Diese Ergebnisse scheinen auf den ersten Blick diskrepant zu denen in Tennessee zu sein (9), denn dort war nach Behandlung von COPD-Patienten mit AM eine signifikant höhere Letalität gefunden worden, verglichen mit anderer antibiotischer Therapie. Aber die Patientengruppen in den USA und Dänemark unterschieden sich deutlich in ihren demographischen Daten. Die Dänen waren im Mittel um neun Jahre jünger und hatten entsprechend seltener kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Wurden nur die kränkeren dänischen Patienten analysiert, ergab sich eine insgesamt höhere Letalität als in der Gesamtkohorte. Außerdem fand sich, wie in Tennessee, eine zwar nicht-signifikante, aber doch im Trend höhere Letalität bei den mit AM behandelten Patienten (Letalität AM: 9,7/1000 Patientenjahre vs. Letalität Penicillin: 8,0/1000 Patientenjahre). Diese Befunde gehen in die gleiche Richtung wie in Tennessee: Je höher das kardiovaskuläre Ausgangsrisiko desto deutlicher die Gefahr.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Ein begleitendes Editorial in der Rubrik „Perspective" im selben Heft des N. Engl. J. Med. ist von Mitarbeitern der FDA verfasst (11). Sie erinnern zunächst daran, dass Ergebnisse selbst aus großen Registern generell anfällig sind für nicht oder nicht ohne weiteres zu erkennende Unterschiede in den verglichenen Gruppen (Bias). Auch aufwändige adjustierende Methoden sind in diesem Fall keine Abhilfe. Daher müssen so erhobene Befunde bestätigt werden. Trotzdem nehmen die Autoren die Daten aus den Registern sehr ernst. Sie leiten schon jetzt Empfehlungen ab, z.B. dass vor der Verordnung von Makroliden daran gedacht werden soll, dass diese das QT-Intervall verlängern und daher speziell bei Risikopatienten nachweislich bedrohliche und tödliche Rhythmusstörungen auslösen können. Die dänische und die US-amerikanische Untersuchung widersprechen sich in diesem Punkt nicht, sie ergänzen sich.

Literatur

1. Schwabe, U., und Paffrath,D.: Arzneiverordnungs-Report 2012. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2012.
2. AMB 1997, **31**,75b. Link zur Quelle
3. Gupta, S., etal.: Circulation 1997, **96**, 404. Link zur Quelle
4. Gurfinkel,E., et al. (ROXIS = Randomized trial of **ROXI**thromycin in non-Q-wavecoronary **S**yndromes): Lancet 1997, **350**, 404. Link zur Quelle
5. Andraws, R., etal.: JAMA 2005, **293**, 2641. Link zur Quelle
6. Jespersen, C.M., et al. (CLARICOR = **CLARI**thromycinin patients with **COR**onary artery disease): BMJ 2006, **332**, 22. Link zur Quelle Erratum:BMJ 2006, **332**, 151. AMB 2006, **40**, 28a. Link zur Quelle
7. AMB 2004, **38**,49. Link zur Quelle
8. Schermbri, S., et al.: BMJ 2013, **346**, f1235. Link zur Quelle
9. Ray, W.A., et al.: N. Engl. J. Med. 2012,**366**, 1881 Link zur Quelle . AMB 2012, **46**, 45a. Link zur Quelle
10. Svanström, H., et al.: N. Engl. J. Med. 2013, **368**, 1704. Link zur Quelle
11. Mosholder, A.D., et al.: N. Engl. J. Med. 2013, **368**, 1665. Link zur Quelle

Tabelle 2
Kardiovaskuläre Letalität unter Therapie mit Azithromycin, Penicillin V bzw. ohne antibiotische Therapie (nach 10)

Kardiovaskuläre Letalität	Azithromycin (n = 1.102.050)	Kein Antibiotikum (n = 1.102.050)	Rate ratio (95%-CI)	Azithromycin (n = 1.102.419)	Penicillin V (n = 7.364.292)	Rate ratio (95%-CI)
Todesfälle/1000 Behandl.	1,1	0,4	2,85 (1,13-7,24)	1,1	1,5	0,93 (0,56-1,55)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.