DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 31, S. 75b; Ausgabe 10 / 1997

Behandlung der Koronaren Herzerkrankung mit Antibiotika?

Bereits in den 70er Jahren konnte experimentell gezeigt werden, daß durch eine Infektion mit Herpes-Viren arteriosklerotische Wandveränderungen erzeugt werden können. 1988 formulierten P. Saikku et al. die Hypothese, daß die Koronare Herzerkrankung als chronische Infektion anzusehen ist und wahrscheinlich durch Chlamydien initiiert und unterhalten wird (1). Seither wurde in einer Vielzahl epidemiologischer und klinischer Studien der Zusammenhang zwischen chronischen Infektionen und Arteriosklerose bzw. Koronarer Herzerkrankung weiter untersucht. Die meisten dieser Untersuchungen bezogen sich auf Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori und Zytomegalie-Virus. Zumeist handelte es sich um epidemiologische Studien, die eine Assoziation zwischen der Höhe von Serum-Antikörpern und Koronarer Herzerkrankung bzw. Herzinfarkt untersuchten; in wenigen Untersuchungen erfolgte auch der direkte Nachweis von Virusprotein oder Bakterien in arteriosklerotischen Plaques. In einer kürzlich publizierten Übersicht von J. Danesh et al. im Lancet wurden die vorliegenden Daten aus diesen Untersuchungen nochmals kritisch zusammengefaßt (2). Danach kann ein Zusammenhang zwischen H. pylori bzw. Zytomegahe-Virus und kardiovaskulärem Risiko nicht ausreichend belegt werden. Für Chlamydia pneumoniae fand sich hingegen in den meisten der 18 vorliegenden Studien bei etwa 2700 Patienten eine Odds ratio (OR) von > 2. Einige Untersuchungen zeigten zudem eine Zunahme der OR mit ansteigendem Titer der Chlamydien-Antikörper. In 13 publizierten morphologischen Studien wurden darüber hinaus atheromatöse Läsionen auf die Präsenz von Chlamydien-DNS oder -Antigenen hin untersucht. Insgesamt fand sich bei 52% der Läsionen (257 von 495) eine lokale Infektion mit Chlamydien, aber nur in 5% der Kontrollen (arterielle Gefäßwand ohne atheromatöse Plaques; 6 von 118). Während diese Daten einen Zusammenhang zwischen Chlamydieninfektion und Arteriosklerose deutlich belegen, blieb unklar, ob die Infektion die Atheromatose mitbedingt oder umgekehrt. Für eine kausale Beteiligung der Chlamydien sprechen nun die jüngst publizierten Ergebnisse zweier Pilotstudien zur Antibiotikatherapie bei Koronarer Herzerkrankung.

Gupta, S., et al. aus dem St. George s Hospital in London untersuchten 220 konsekutive Patienten aus einer Infarkt-Sprechstunde (3). Ausgeschlossen wurden Patienten mit chronischer Bronchitis, aktueller Makrolid-Therapie oder Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten (letzteres, um infarktbedingte Immunmodulationen auszuschließen). Initial wurden die Serum-IgG-Chlamydien-Antikörper bestimmt. Die Patienten wurden dann nach ihrem Antikörperstatus in 3 Gruppen stratifiziert: *Gruppe 1:* kein Chlamydien-Antikörper-Nachweis, seronegativ; *Gruppe 2:* mäßig seropositiv für Chlamydien-Antikörper (Verdünnung zwischen 1/8 und 1/32); *Gruppe* 3: deutlich seropositiv (Verdünnung > 1/64). Die Messung der Chlamydien-Antikörper wurde in der letzten Gruppe nach 3 Monaten wiederholt. Bestätigte sich der Titer > 1/64, wurden die Patienten dieser Gruppe

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

doppeltblind und plazebokontrolliert 3 Tage lang mit Azithromycin (Zithromax) behandelt. Dieses neuere Makrolid erreicht hohe Gewebespiegel und hat eine lange Halbwertszeit (3). Patienten in der Verum-Gruppe erhielten entweder einmal 500 mg Azithromycin/d oder zwei Behandlungen dieser Art im Abstand von drei Monaten. Endpunkt war das Auftreten eines „kardiovaskulären Ereignisses", d.h. Myokardinfarkt, interventionspflichtige instabile Angina pectoris oder kardiovaskulärer Tod. In die Auswertung kamen 213 Patienten. Von 80 Patienten in Gruppe 3 hatten 72 nach 3 Monaten einen persistierend hohen Chlamydien-Antikörpertiter. Von den verbleibenden 72 Patienten konnten 60 in die Behandlungsstudie randomisiert werden (7 Patienten lehnten eine Studienbehandlung ab, 5 Patienten erhielten aus anderen Gründen eine Antibiotikabehandlung). 20 Patienten erhielten dann Plazebo, 40 Patienten eine oder zwei Behandlungen mit Azithromycin. Nach 6 Monaten fiel der Chlamydien-Antikörpertiter auf 1/16 bei 17 Patienten in der Azithromycin-Gruppe (43%) und bei 2 Patienten in der Plazebo-Gruppe (10%). Für die Endpunkt-Analyse wurden in Gruppe 3 die mit Azithromycin behandelten Patienten denjenigen Patienten, die Plazebo erhielten oder nicht weiter randomisiert wurden, gegenübergestellt. Die Ergebnisse mit den entsprechenden OR gegenüber der seronegativen Gruppe sind in Tab. 1 dargestellt. Insgesamt hatte die stark seropositive, nicht behandelte Gruppe ein etwa 5fach gesteigertes kardiovaskuläres Risiko ($p = 0{,}008$). Hingegen war die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse in der mit Azithromycin behandelten Gruppe und der seronegativen Gruppe gleich. Wenngleich es sich hier um kleine Fallzahlen handelt und in der Vergleichsgruppe nicht alle Patienten Plazebo erhielten, sind die Risikounterschiede sehr deutlich. In der zweiten, jetzt im Lancet publizierten Studie von E. Gurfinkel et al. (4) wurden 205 Patienten mit instabiler Angina pectoris oder nicht-transmuralem Myokardinfarkt eingeschlossen. Nach Beginn der konventionellen Therapie erhielten die Patienten randomisiert in *Gruppe 1* (n = 102) 2mal täglich 150 mg Roxithromycin (Rulid; mindestens 3 Tage lang, möglichst 30 Tage) und in *Gruppe 2* Plazebo (n = 100). Im Gegensatz zur Studie von Gupta et al. erfolgte keine weitere Stratifizierung nach der Höhe der Chlamydien-Antikörpertiter. Die Ausgangsdaten beider Gruppen waren gleich. In beiden Gruppen erhielten jeweils 93 Patienten eine Therapie über mindestens 3 Tage. In die Auswertung nach 30 Tagen kamen 66 Patienten aus der Verum-Gruppe und 63 Patienten aus der Plazebo-Gruppe. Die hohe „Drop-out-Rate" war bedingt durch notwendige chirurgische Revaskularisationen, Antibiotikagabe außerhalb des Studienprotokolls oder mangelnde Compliance. Seropositiv für Chlamydia pneumoniae waren 47% der Patienten in der Antibiotika-Gruppe und 49% der Patienten in der Plazebo-Gruppe. Die Verteilung der Endpunkte ist in Tab. 2 dargestellt. Bei kleinen Fallzahlen fielen die Gruppenunterschiede auch hier sehr deutlich aus und erreichten für den kombinierten Endpunkt das Signifikanzniveau ($p = 0{,}018$).

Fazit: Die Ergebnisse beider Studien zur antibiotischen Behandlung einer vermuteten Chlamydieninfektion bei Koronarer Herzerkrankung wurden bereits vor ihrer Publikation von den Medien aufgenommen und als Sensation gewertet. Die Ergebnisse bereits initiierter größerer propektiver Studien werden abzuwarten sein, um den Wert einer solchen „Eradikationstherapie" in der Sekundärprophylaxe der Koronaren Herzerkrankung festzulegen. Bis dahin wird man vielleicht doch bei Patienten mit Koronarer Herzerkrankung, die keine offensichtlichen Risikofaktoren haben, die Antikörper gegen Chlamydien bestimmen und bei Verdacht auf eine Infektion sicherheitshalber antibiotisch behandeln.

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

Literatur

1. Saikku, R., et al.: Lancet 1988, **II**, 983.
2. Danesh, J., et al.: Lancet 1997, **350**, 430.
3. Gupta, S., et al.: Circulation 1997, **96**, 404.
4. Gurfinkel, E., et al.: Lancet 1997, **350**, 404.

Tabelle 2
Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. Myokardinfarkt. Kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb von 30 Tagen nach Behandlung mit Plazebo bzw. Roxithromycin

Endpunkte	Plazebo (n = 93)	Roxithromycin (n = 93)
Angina-pectoris-Rezidiv	5	1
Akuter Myokardinfarkt	2	0
Kardiovaskulärer Tod	2	0
Kombinierte Endpunkte	9	1

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