

Unabhängiges  
Informationsblatt



Gegründet von  
H. Herxheimer, M. Schwab,  
H.-W. Spier  
Herausgeber  
Dietrich von Herrath,  
Wolf-Dieter Ludwig

Schriftleitung  
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,  
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,  
Jochen Schuler, Walter Thimme  
Mitarbeiterinnen  
Josefa Lehmke, Gisela Schott

Jahrgang 47  
Nr. 7  
Berlin  
Juli 2013

[www.der-arzneimittelbrief.de](http://www.der-arzneimittelbrief.de)



## Kardiovaskuläre Ereignisse nach Therapie mit Clarithromycin oder Azithromycin [CME]

**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. Kombiniertes 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 Kontrollpatienten, 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 (kom-

## Inhalt

Kardiovaskuläre Ereignisse nach Therapie mit Clarithromycin oder Azithromycin . . . . .	49
Blutdrucksenkung bei Patienten mit intrazerebraler Blutung und Hypertonie . . . . .	50
Dapagliflozin – ein Glukosurikum zur Behandlung des Diabetes mellitus . . . . .	52
Zweitlinientherapie der Rheumatoiden Arthritis nach Versagen von Methotrexat. . . . .	53
Paroxysmales Vorhofflimmern – zu häufig unerkannt . . . . .	54
Neue Arzneimittel: In Zulassungsstudien werden aus Sicht der Arzneimittelsicherheit oft zu wenige Patienten und diese unzureichend lang studiert . . . . .	54
Europäische Arzneimittel-Agentur: kein erhöhtes Krebsrisiko unter Therapie mit dem langwirkenden Insulin-Analogen Glargin . . . . .	56
Leserbrief: Schilddrüsendiagnostik: routinemäßig auch Messung von 25-Hydroxycholecalciferol? . . . . .	56

Dosisangaben ohne Gewähr.

binierter 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.

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.