

Publikationsbias am Beispiel einer Interaktion zwischen Clarithromycin und Rifabutin

Donald Ranft¹, Roberto Frontini¹, Wolfgang Matthiessen²

¹ Apotheke des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Stephanstr. 11, 04103 Leipzig

² Fachkrankenhaus für Lungenkrankheiten Coswig GmbH, Postfach 1251, 01632 Coswig

Abstract:

Die Leukopenierate bei Makrolid/Rifabutin enthaltender antimykobakterieller Kombinationstherapie betrug in einer eigenen Fallkontrollstudie 21 % (3 von 14 Patienten). Dies steht in Übereinstimmung mit den aus einer medline-Recherche gewonnenen Informationen, die eine CYP-induzierte, bidirektionale Beeinflussung der Arzneistoffe unter Erhöhung der Rifabutin-AUC (erhöhte Leukopenierate) und Erniedrigung der Makrolid-AUC zeigen. Nicht nachvollzogen werden können in Micromedex Drugdex zitierte Daten der Prod Info Mycobutin[®], die eine Leukopenierate von 25 % bei Monotherapie mit Rifabutin und 20 % bei Placebo nahelegen. Die diesen Daten zu Grunde liegenden Arbeiten konnten auch nach Rücksprache mit Micromedex und Pfizer Deutschland nicht ausfindig gemacht werden. Eine unvollständige Publikation von Arzneimitteldaten kann die Beurteilung von Arzneimittelnebenwirkungen erschweren und somit ein Risiko für die Patientensicherheit darstellen.

Falluntersuchung: Es wurden alle Krankenakten des Fachkrankenhauses für Lungenkrankheiten Coswig aus dem Zeitraum 1991 bis 2000 gesichtet, die Patienten mit atypischen Mykobakterien betreffen. Erfaßt wurden die Fälle, in denen Patienten Rifampicin oder RIB und ein Makrolid erhielten. Auf Grund des retrospektiven Charakters und der geringen zu erwartenden Fallzahl kann diese Erhebung nur eine geringe Aussagekraft besitzen. Trat nach Applikation der ersten Kombinationsdosis eine (vorher nicht bestehende) Leukopenie (< 3,9 GPt/l) auf, wurde der Fall als positiv bewertet.

Anzahl gesichteter Akten: 65
Anzahl Patienten nach Einschlusskriterien: 14
Anzahl Leukopenie: 3
Leukopenierate: 21 %

In einem der Fälle konnte nach Medikationspause und Halbierung der CLA-Dosis in den beiden anderen nach Medikationspause und Ersatz von CLA durch Roxithromycin die Therapie mit RIB fortgesetzt werden.

Literatur:

Eine Literaturübersicht wurde mit Hilfe einer strukturierten Recherche in DIMDI-Medline mit ct = rifabutin and ct = neutropenia or ct = leukopenia sowie ct = rifabutin/(ae,to) and ct d macrolides erstellt.

Rifabutin weist eine schwankende Bioverfügbarkeit von 3-42 % auf. Die Geschwindigkeit, jedoch nicht das Ausmaß der Absorption ist nahrungsabhängig.¹ Es konnte gezeigt werden, daß RIB nicht nur von hepatischem (Mikrosomen), sondern wesentlich auch von intestinalem (Enterocyten) CYP3A4 und damit präsystemisch metabolisiert wird. Der aktive Metabolit 25-O-Deacetyl-RIB wird von Cytochrom unabhängig gebildet.² Zwischen RIB und CLA besteht eine bidirektionale Cytochrom-P-450-vermittelte Interaktion. Während die CYP-inhibitorische Wirkung von CLA mit der ersten Dosis einsetzt, entwickelt sich der CYP-induktorische Einfluß von RIB innerhalb von 7 bis 10 Tagen. Es wurde ein

Anstieg der RIB-AUC um bis zu 99 % und ein Abfall der CLA-AUC bis 44 % gefunden.³ Eine Prophylaxe von MAC-Infektionen bei HIV Patienten mit einem Azithromycin/RIB Schema (Azithromycin 1200 mg/wöchentlich und RIB 300 mg täglich) erwies sich als wirksam. Neben häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen wurden in der Kombinationstherapiegruppe lediglich bei 4 von 224 Probanden „Laborabnormalitäten“ (Leukopenie, Anämie, erhöhte Leberwerte) gefunden.⁴ Demgegenüber fanden Apseloff et. al in einer Untersuchung an gesunden Probanden (jeweils 5 Personen) sowohl in der CLA/RIB- (4/5) als auch in der Azithromycin/RIB-Gruppe (3/5) ein vermehrtes Auftreten von Neutropenien, teilweise mit Fieber, weshalb die Untersuchung nach 10 Tagen abgebrochen wurde. In der RIB mono Gruppe trat eine Neutropenie, in den CLA bzw. Azithromycin mono Gruppen keine Neutropenien auf. Die verwendeten Tagesdosen lagen hier jedoch bei 300 mg RIB, 1000 mg CLA bzw. 500 mg Azithromycin.⁵ Desweiteren wurde an 10 HIV Patienten bei Applikation von RIB/CLA bzw. RIB/Fluconazol eine um 76 % erhöhte AUC von RIB gemessen. Bei Gabe der Dreierkombination war die AUC von RIB um 152 % erhöht.⁶

Die Datenbank Micromedex Drugdex gibt für RIB die Information „Neutropenia has been reported in 25 % (placebo: 20%) of patients taking rifabutin (Prod Info Mycobutin(R), 2002)“. In einer Anfrage bei Micromedex wurden beide (!) Werte nach erneuter Recherche bestätigt (Neutropenie: ANC<750). Die Abbruchrate wegen Neutropenie lag bei 2 %.⁷ Eine Anfrage bei Pfizer Deutschland ergab aus der wiss. Broschüre zum Präparat den Hinweis auf eine Rate von Laborabnormalitäten in einer Größenordnung von 3 %, Inzidenzangaben zu 20 % und mehr lägen in Deutschland nicht vor. Dosisreduktionen aus klinisch relevanten Leukopenien seien die Ausnahme.⁸

Literaturbekannt sind auch allergisch vermittelte UAW: Chitre et al. schildern einen Fall einer idiosynkratischen RIB-induzierten Leukopenie.⁹

Tabelle 1: Fallsammlung Rifabutin und Makrolid

Nr.	Geschlecht	Alter	Keim	Tagesdosen (mg)						Leukopenie
				ROX	CLA	RIB	PTH	EMB	CIP	
1	m	42	M. avium	300		600	500	1500		
2	m	68	M. kansasii		500	600	500	1250		
3	m	45	M. malmoense		500	600	750	1500		
4	w	50	M. avium		500	600		1500		
5	m	73	M. xenopi, M. avium		500	600	500	1250		
6	m	46	M. avium intracellulare		500	150	750	1500		
7	m	57	M. avium intracellulare		1000	300		1250		x
8	w	56	M. kansasii		1000	300	500	1250		
9	m	66	M. xenopi	300		450		1250		
10	w	63	M. kansasii, M. avium		500	300	500	1250		x
11	m	64	M. intracellulare		1000	300	750	1750		x
12	m	48	M. kansasii		1000	300		1500	1000	
13	m	70	M. tuberculosis, M. xenopi		1000	300		1500		
14	m	72	M. avium		1000	300		1500		

Schlußfolgerung: Die vorliegenden Daten legen den Schluß einer CYP-induzierten Wechselwirkung bei Anwendung einer RIB/Makrolid Komedikation mit erhöhtem Potential an Leukopenien gegenüber einer dosisgleichen RIB-Monotherapie nahe. Bei diesen Patienten ist eine enge Überwachung dieses Parameters und gegebenenfalls eine Anpassung der Therapie zu fordern. Die Angabe der in Micromedex Drugdex zitierten hohen Leukopenierate einer RIB-Monotherapie kann nicht nachvollzogen werden. Die zu Grunde liegende Originalliteratur wurde nicht gefunden, ist aber insbesondere zur Interpretation der ungewöhnlichen Rate von plazeboassoziierten Leukopenien unabdingbar. Somit ist eine objektive Bewertung dieser mit den sonstigen Quellen schwer in Übereinstimmung zu bringenden Angabe nicht möglich, würde aber möglicherweise zu einer anderen Einschätzung der beobachteten UAW führen und Konsequenzen für den Einsatz von RIB haben.

Abkürzungen: CIP-Ciprofloxacin, CLA-Clarithromycin, CYP-Cytochrom P, EMB-Ethambutol, PTH-Prothionamid, RIB-Rifabutin, ROX-Roxithromycin

¹ Narang P. K. et. al, Clin. Pharmacol. Ther., 1992, 52, 335-341; ² Itasimirskaia, E. et. al, Clin. Pharmacol. Ther., 1997, 61 (5), 554-562; ³ Hafner, R. et al., Antimicrob. Agents and Chemotherapy, 1998, 42 (3), 631-639; ⁴ Havlir, V. H. et. al, NEJM, 1996, 335, 392-398; ⁵ Apseloff G. et. al, J. Clin. Pharmacol., 1998, 38, 830-835; ⁶ Jordan, M. K. et al., Antimicrob. Agents and Chemotherapy, 2000, 44 (8), 2170-2172; ⁷ TechSuppMdx Ticket 60755; ⁸ Mitt. vom 21.1.2004; ⁹ Chitre M. et al., Pharmacotherapy, 2001, 21(4), 493