

### Methotrexat: eine randomisierte Studie zur Verträglichkeit

Niedrig dosiertes Methotrexat (Metoject® u.a.) ist die weltweit am häufigsten verschriebene «disease modifying»-Medikation bei rheumatoider Arthritis und bei anderen chronisch-entzündlichen Krankheiten. Trotzdem gibt es kaum randomisierte placebokontrollierte Studien zu den Risiken und der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen.

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 4786 Personen aus der CIRT-Studie (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und Typ-2-Diabetes oder metabolischem Syndrom ausgewertet, die keine rheumatische Erkrankung hatten und in einer mehrwöchigen Run-in-Phase Methotrexat gut vertragen hatten. Danach erhielten sie nach dem Zufall Methotrexat (oral,  $\leq 20$  mg/Woche) oder Placebo, im Median 23 Monate lang. Nebenwirkungen traten in der Verumgruppe bei 87% auf, in der Kontrollgruppe bei 81,5%. Eine Leberzirrhose wurde bei 5 Teilnehmenden in der Verumgruppe gefunden, bei niemandem in der Kontrollgruppe, eine mögliche (jedoch nicht eindeutig gesicherte) Pneumonitis bei 6 Teilnehmenden in der Verumgruppe und bei einer Person in der Placebogruppe. Auch neue Krebserkrankungen waren häufiger, insbesondere Hautkrebs, die absoluten Zahlen waren aber sehr klein. Hämatologische Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen häufig, aber selten schwerer Natur. Unerwarteterweise verschlechterte sich die Nierenfunktion in der Kontrollgruppe. Infektionen und pulmonale Ereignisse waren höchstens geringfügig häufiger unter Methotrexat. Die Unterschiede in den einzelnen Nebenwirkungs-Gruppen erreichten nur selten statistische Signifikanz.

Die häufigen hämatologischen Nebenwirkungen und die Gefahr von Leberzirrosen und Pneumonitiden machen enge klinische und labormässige Kontrollen bei einer Verabreichung von Methotrexat notwendig. Es darf jedoch auch nach dieser Studie gesagt werden, dass Methotrexat mit Folsäure kombiniert eine recht gut verträgliche Therapie darstellt.

Renato L. Galeazzi

Quelle: [Ann Intern Med, 17.03.2020. doi: 10.7326/M19-3369](#)

### CHOP: Herzinsuffizienz als Komplikation nicht verpassen

Die CHOP-Therapie mit Cyclophosphamid (Endoxan® u.a.), Doxorubicin (Adriblastin®), Vincristin (Oncovin® u.a.) und Prednison ist – auch in Kombination mit Rituximab (MabThera®, R-CHOP) – die Behandlung der ersten Wahl beim aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom. In der vorliegenden systematischen Übersicht wurde die kardiovaskuläre Toxizität dieses Schemas untersucht. 137 Studien konnten ausgewertet werden. Der gepoolte Anteil von schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen unerwünschten kardiovaskulären

Ereignissen betrug 2,35% (95% CI 1,81-2,93%). Für die Herzinsuffizienz lag der gepoolte Anteil bei 4,62% (95% CI 2,25-7,65). Die Häufigkeit von entdeckten Herzinsuffizienz-Fällen stieg in den Studien signifikant an, wenn die Herzfunktion nach der Chemotherapie untersucht worden war (von 1,6% auf 11,7%). Diese beträchtliche Zunahme deutet darauf hin, dass diese Komplikation bei einer Erstlinien-Therapie eines Non-Hodgkin-Lymphoms mit R-CHOP oder CHOP oft unentdeckt bleibt.

Die Ergebnisse dieser Studie betonen die Notwendigkeit einer Kontrolle der Herzfunktion während und nach einer CHOP-Chemotherapie, um die Behandlung einer sich entwickelnden Herzinsuffizienz bereits in der präsymptomatischen Phase einleiten zu können.

Natalie Marty

Quelle: [Lancet Haematol, 07.04.2020. doi: 10.1016/S2352-3026\(20\)30031-4](#)

### Teratogene Wirkung von Erythromycin

Für Erythromycin (Erythrocin®) war bisher die Datenlage in Bezug auf kindliche Missbildungen eher spekulativ. In der jetzt vorliegenden Kohortenstudie aus einer britischen Datenbank, die sich auf die Population von Grundversorgerpraxen stützt, wurde retrospektiv eine Kohorte von 104'605 zwischen 1990 und 2016 geborenen Kindern untersucht. 8632 Mütter hatten während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit einem Makrolid erhalten, wobei es sich bei 7987 Frauen um Erythromycin handelte. Eine viel grössere Gruppe, 95'973 Schwangere, hatten ein Penicillin erhalten. Nach Verschreibungen im ersten Schwangerschaftstrimester wurden in der Makrolidgruppe 28, in der Penicillingruppe 18 grössere Malformationen auf 1000 Lebendgeburten gefunden, entsprechend einer «Number Needed to Harm» (NNH) von 100. Die meisten dieser Missbildungen betrafen Herz und Kreislauf. Genitale Missbildungen (besonders Hypospadie) wurden häufiger beobachtet, wenn während eines beliebigen Schwangerschaftsabschnittes statt eines Penicillins ein Makrolid verabreicht worden war (NNH=595). Andere Missbildungen waren jedoch nicht gehäuft, wenn die Verabreichung im zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimester erfolgt war.

Auch wenn retrospektive Kohortenstudien nicht als «letzter Beweis» betrachtet werden können, dokumentiert diese Studie glaubhaft, dass Erythromycin eine teratogene Wirkung hat. Die Untersuchung zeigt einmal mehr, wie wichtig grosse, gut bewirtschaftete und kontrollierte Datenbanken für die klinische Medizin sind. Zu Clarithromycin (Klacid® u.a.) und Azithromycin (Zithromax® u.a.) liegen zwar tierexperimentelle Daten vor, die ebenfalls eine teratogene Wirkung vermuten lassen. Die hier vorgelegten Zahlen genügen aber nicht, um auf einen Klasseneffekt schliessen zu können; so war z.B. Azithromycin nur gerade bei 1,7% der berücksichtigten Kinder verabreicht worden.

Renato L. Galeazzi

Quelle: [BMJ, 19.02.2020. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.m331](#)