Wichtige Arzneimittelinformation für Ärzte und Apotheker

26. Oktober 2018

Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone: Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchten wir Sie über die Aufnahme eines neuen Warnhinweises hinsichtlich des Risikos für Aortenaneurysmen und -dissektionen in Zusammenhang mit systemisch und inhalativ angewendeten Fluorchinolonen informieren.

Zusammenfassung

- **Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone können das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen erhöhen, insbesondere bei älteren Personen.**
- **Bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden.**
- **Prädisponierende Faktoren für Aortenaneurysmen und -dissektionen sind unter anderem: Aneurysma-Erkrankung in der Familienanamnese, vorbestehendes Aortenaneurysma oder vorbestehende Aortendissektion, Marfan-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellen-Arteriitis, Morbus Behçet, Hypertonie und Atherosklerose.**
- **Patienten sollten über das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen informiert werden und dazu aufgefordert werden, bei plötzlich auftretenden schweren Bauch-, Brustkorb- oder Rückenschmerzen unverzüglich in der Notaufnahme ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.**

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Fluorchinolone sind Antibiotika, die in der Europäischen Union für die Behandlung von verschiedenen bakteriellen Infektionen zugelassen sind, hierunter auch lebensbedrohliche Infektionen.

Daten aus epidemiologischen und nicht klinischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen nach der Behandlung mit Fluorchinolonen hin.

Den epidemiologischen Studien [1–3] zufolge haben Patienten, die systemisch mit Fluorchinolonen behandelt werden, ein etwa zweifach erhöhtes Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen im Vergleich zu Patienten, die keine Antibiotika oder andere Antibiotika (Amoxicillin) einnehmen, wobei dieses erhöhte Risiko insbesondere ältere Personen betrifft.

Eine nicht-klinische Studie [4] berichtet, dass Ciprofloxacin die Anfälligkeit für Aortendissektionen und -rupturen in einem Mausmodell erhöht. Bei diesem Befund handelt es sich wahrscheinlich um einen Klasseneffekt, ähnlich dem schädlichen Einfluss von Fluorchinolonen auf das Sehnengewebe, wodurch das Risiko für Sehnenerkrankungen erhöht wird.

Aortenaneurysmen und -dissektionen sind seltene Ereignisse, die mit einer Inzidenz von ca. 3–30 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr auftreten. Zu den Faktoren, die das Risiko erhöhen, gehören eine Aneurysma-Erkrankung in der Familienanamnese, vorbestehendes Aortenaneurysma oder vorbestehende Aortendissektion, Marfan-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellen-Arteriitis, Morbus Behçet, Hypertonie und Atherosklerose.

Daher sollte eine systemische oder inhalative Anwendung von Fluorchinolonen bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten erfolgen.

Patienten sollten über dieses Risiko informiert und dazu aufgefordert werden, bei plötzlich auftretenden Bauch-, Brustkorb- oder Rückenschmerzen unverzüglich in der Notaufnahme ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden:

an die Zulassungsinhaber oder

an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet (http://www.bfarm.de > Arzneimittel > Pharmakovigilanz > Risiken melden) oder per Post (Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn), Tel.: 0228 207-30, Fax: 0228 207-5207.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft **alle Fluorchinolon-haltigen Arzneimittel** und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

In Deutschland zugelassene Wirkstoffe dieser Klasse sind:

- **Ciprofloxacin**
- **Levofloxacin**
- **Moxifloxacin**
- **Norfloxacin**
- **Ofloxacin**

Kontaktinformationen der Unternehmen

1 A Pharma GmbH, Keltenring 1 + 3, 82041 Oberhaching, www.1apharma.de

AbZ-Pharma GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, www.abz.de

ALIUD PHARMA® GmbH, Gottlieb-Daimler-Str. 19, 89150 Laichingen, www.aliud.de

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8 – 10, 13435 Berlin, www.aristo-pharma.de

Aurobindo Pharma GmbH, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, www.aurobindo-pharma.de

axcount Generika GmbH, Max-Planck-Straße 36 d, 61381 Friedrichsdorf, www.axcount.de

Basics GmbH, Hemmelrather Weg 201, GIZ 1, 51377 Leverkusen, www.sunpharma.com/germany

Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, www.gesundheit.bayer.de

Beragena Arzneimittel GmbH, Rheinstr. 93-95, 76532 Baden-Baden

betapharm Arzneimittel GmbH, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, www.betapharm.de

Chiesi GmbH, Gasstrasse 6, 22761 Hamburg, www.chiesi.de

Denk Pharma GmbH & Co. KG, Prinzregentenstr. 79, 81675 München, www.denkpharma.de

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, www.eberth-arzneimittel.com

Dr. R. Pfleger Chemische Fabrik GmbH, Dr.-Robert-Pfleger-Str. 12; 96052 Bamberg; www.dr-pfleger.de

EMRAmed Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Straße 11, 22946 Trittau; www.emramed.de

EurimPharm Arzneimittel GmbH, EurimPark 8, 83416 Saaldorf-Surheim www.eurim.de

Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Else-Kröner-Straße 1, 61352 Bad Homburg, www.fresenius-kabi.de

Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Südwestpark 50, 90449 Nürnberg, www.heumann.de

Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, www.hexal.de

Hikma Pharma GmbH, Lochhamer Str. 13, 82152 Martinsried, www.hikma.com

Holsten Pharma GmbH, Hahnstrasse 31-35, 60528 Frankfurt/Main, www.holstenpharma.de

Inresa Arzneimittel GmbH, Obere Hardtstr. 18, 79114 Freiburg, www.inresa.com

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, www.kohlpharma.com

Lyomark Pharma GmbH, Keltenring 17, 82041 Oberhaching, www.lyomark.com

Mylan dura GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v.d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v.d. Höhe, www.mylan-dura.de

Noridem Enterprises Ltd. Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Office 115, CY-1065 NICOSIA, CYPRUS, www.demo.gr

Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Friedrich-Bergius-Str. 13; 41516 Grevenbroich, **www.pharma-gerke.de**

Pharmore GmbH, Gildestraße 75, 49479 Ibbenbüren, www.pharmore.de (Claris Lifesciences (UK) Limited)

PUREN Pharma GmbH & Co. KG, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, www.puren-pharma.de

Ratiopharm, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, www.ratiopharm.de

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Postfach 800860, 65908 Frankfurt am Main, www.mein.sanofi.de

STADAPHARM GmbH, Stadastraße 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, www.stadapharm.de

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Str. 5, 27472 Cuxhaven, www.tad.de

Literaturverzeichnis

[1] Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open.* 2015 Nov 18; 5(11):e010077.

[2] Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, Chang SC. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA* Intern Med. 2015 Nov; 175(11):1839–47.

[3] Pasternak B, Inghammar M and Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018; 360:k678.

[4] LeMaire SA, Zhang L, Luo W, Ren P, Azares AR, Wang Y, Zhang C, Coselli JS, Shen YH. Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice. *JAMA Surg.* 2018 Jul 25:e181804. [Epub ahead of print]