

## // Fluorchinolone und ihr Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen – Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformationen //

W. SEEMANN

D. ORTIZ DE ORUÉ  
LUCANA

T. EUCKER

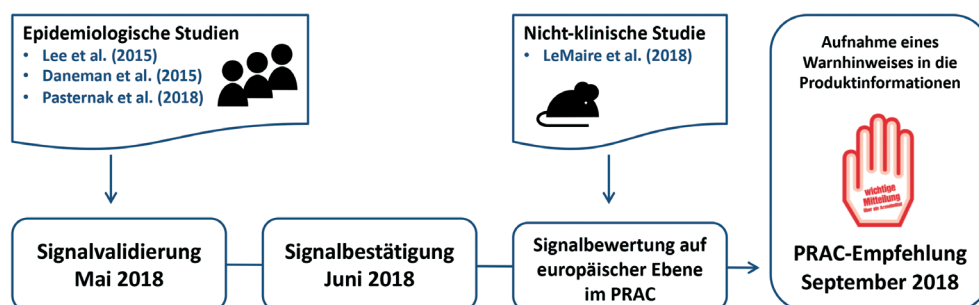
(BfArM)

Fluorchinolone zeichnen sich durch ein breites Wirkspektrum aus und werden für die Behandlung verschiedener, insbesondere schwerwiegender bakterieller Infektionen eingesetzt. Schon länger sind schwerwiegende Nebenwirkungen wie Rupturen der Achillessehne, QT-Zeit-Verlängerungen am Herzen sowie das neurotoxische Potenzial der Fluorchinolone bekannt. Des Weiteren weisen epidemiologische Studien auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Aortenaneurysmen und -dissektionen hin. Publierte Daten aus dem Jahr 2018 bestätigten zudem erstmals den schädigenden Einfluss von Fluorchinolonen auf Aortengewebe in einem anerkannten Mausmodell. Im Rahmen eines neuen Signalverfahrens auf europäischer Ebene wurde das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) unter Federführung des BfArM diskutiert und bewertet. Unter Berücksichtigung der Evidenz epidemiologischer und nicht klinischer Studien wurde im PRAC mehrheitlich beschlossen, dass ein entsprechender Warnhinweis in die Produktinformationen von Fluorchinolonpräparaten zur systemischen und inhalativen Anwendung aufzunehmen ist. Hintergründe und Ergebnisse dieses Signalverfahrens werden im Folgenden zusammengefasst. Über ein vorheriges Signalverfahren wurde im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 01/2017 bereits berichtet.

### HINTERGRÜNDE ZUM VERLAUF DES SIGNALVERFAHRENS

Zwei im Jahr 2015 veröffentlichte epidemiologische Studien fanden erstmals ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Aortenaneurysmen (AA) und Aortendissektionen (AD) unter der Einnahme von Fluorchinolonen.<sup>1,2</sup> Diese Publikationen führten bereits 2016 zur Einleitung eines Bewertungsverfahrens auf europäischer Ebene unter deutscher Federführung; Hintergründe und Ausgang dieses Bewertungsverfahrens wurden bereits im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 01/2017 vorgestellt.<sup>3</sup> Aufgrund mangelnder eindeutiger Evidenz für einen Kausalzusammenhang kam der PRAC damals zu der Entscheidung, dass keine Aktualisierung der Produktinformationen (Fach- und Gebrauchsinformationen) erforderlich war. Die Inhaber der Zulassungen von Fluorchinolonpräparaten zur systemischen Anwendung wurden jedoch verpflichtet, Ereignisse von AA und AD weiterhin im Rahmen ihrer routinemäßigen Sicherheitsüberwachung zu beobachten.<sup>4</sup> Im Jahr 2018 wurde eine dritte epidemiologische Studie publiziert, die ebenfalls ein erhöhtes Risiko für AA und AD unter der Gabe von Fluorchinolonen beobachtete.<sup>5</sup> Dies führte zur erneuten Diskussion des Signals. Die Signalbewertung auf europäischer Ebene im PRAC erfolgte unter Federführung des BfArM. Während der Signalbewertung im PRAC wurde zudem eine nicht klinische Studie publiziert, die den schädigenden Einfluss von Fluorchinolonen auf Aortengewebe in einem anerkannten Mausmodell bestätigte.<sup>6</sup> Die Notwendigkeit der Änderung von Fach- und Gebrauchsinformationen wurde unter Berücksichtigung der publizierten epidemiologischen und nicht klinischen Studien erneut überprüft. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass ausreichend Evidenz für die Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformationen besteht.<sup>7</sup> Informationen hinsichtlich eines erhöhten Risikos von AA/AD unter der Gabe von Fluorchinolonen wurden in Deutschland am 26.10.2018 mittels

Abbildung:  
Schematischer Verlauf des  
Signalverfahrens zu  
Aortenaneurysmen und  
-dissektionen im Jahr 2018



eines Rote-Hand-Briefes kommuniziert. Der zeitliche Verlauf des Signalverfahrens zum Risiko von AA und AD im Jahr 2018 ist in der Abbildung oben schematisch dargestellt.

### DIE FLUORCHINOLONTHERAPIE UND IHRE RISIKEN

Fluorchinolone bilden in Deutschland die vierstärkste Verordnungsgruppe bei den Antibiotika mit rund 28 Millionen definierten Tagesdosen im ambulanten Bereich.<sup>8</sup> Sie zeichnen sich durch ein breites Wirkspektrum aus und sind in der Europäischen Union für die Behandlung verschiedener bakterieller Infektionen zugelassen, hierunter auch lebensbedrohliche Infektionen. Schon länger sind schwerwiegende Nebenwirkungen wie Rupturen der Achillessehne, QT-Zeit-Verlängerungen am Herzen sowie das neurotoxische Potenzial der Fluorchinolone bekannt. In Anbetracht der gelisteten schädlichen Nebenwirkungen stieß das BfArM im Februar 2017 ein europäisches Risikobewertungsverfahren für Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone und Chinolone an<sup>9</sup> – mit dem Ziel einer umfassenden Bewertung von schweren und langanhaltenden Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem. In Folge der Neubewertung dieser Nebenwirkungen hat der PRAC Indikationseinschränkungen sowie die Marktrücknahme einiger dieser Antibiotika empfohlen; diese Empfehlung wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel befürwortet.<sup>10</sup> Zudem unterliefen Signale zum potenziellen Risiko von Netzhautablösungen, Augenentzündungen und Aortenaneurysmen/-dissektionen in der Vergangenheit ausführlichen Bewertungsverfahren auf europäischer Ebene. Als Folge unterliegen Ereignisse zu Netzhautablösungen und Augenentzündungen aktuell der routinemäßigen Überwachung,<sup>11,12</sup> während für Aortenaneurysmen und -dissektionen vor Kurzem empfohlen wurde, entsprechende Warnhinweise in die Produktinformationen aufzunehmen.

### AORTENANEURYSMEN UND AORTENDISSEKTIONEN

Aortenaneurysmen und -dissektionen sind seltene Ereignisse, die mit einer Inzidenz von ca. drei bis 30 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr auftreten. Definitionsgemäß werden Aneurysmen als eine fokale Aufweitung des Durchmessers einer Arterie um mindestens 50 Prozent des Normwertes bezeichnet. Inzidenz und Prävalenz von Aneurysmen variiert je nach Lokalisation (thorakal vs. abdominal); am häufigsten ist die abdominale Aorta von dilatativen Veränderungen betroffen. Im Fall einer Ruptur beträgt die Mortalität bis zu 80 Prozent.<sup>13</sup> Die Aortendissektion geht auf einen Einriss der Intima zurück und resultiert in einer Aufspaltung der Aortenwandschichten mit Einblutung. Es besteht die Gefahr einer Aortenruptur. Die Inzidenz der Aortendissektion liegt in der Regel bei drei bis sechs Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr und ihr Ausgang ist oftmals letal.<sup>14,15</sup>

Neben der arteriellen Hypertonie sind sowohl Atherosklerose, Rauchen, Alter, Lipidstoffwechselstörungen und Diabetes Risikofaktoren für die Entstehung von Aneurysmen und Dissektionen; seltener sind ange-

borene Störungen des Bindegewebes. Das männliche Geschlecht stellt ebenfalls einen erheblichen Risikofaktor dar, während bakterielle Infektionen an der Entstehung eines Aneurysmas eher selten beteiligt sind. Aneurysmen verursachen oftmals lange Zeit keinerlei Symptome. Beschwerden treten meist erst dann auf, wenn durch die Gefäßerweiterung ein Druck auf die umliegenden Organe oder Strukturen entsteht. Bei abdominalen Aneurysmen treten meist Beschwerden wie Bauch- und Rückenschmerzen auf, während sich thorakale Aneurysmen vermehrt durch Brustschmerzen auszeichnen.

### **DATEN ZUR BIOLOGISCHEN PLAUSIBILITÄT VON FLUORCHINOLONASSOZIIERTEN AORTENSCHÄDIGUNGEN**

Für die Entstehung und Progression von Aneurysmen und Dissektionen wurde bislang ein ähnlicher Pathomechanismus vermutet, wie er bereits für fluorochinoloninduzierte Sehnenentzündungen und Sehnenrupturen postuliert wird. In erster Linie ist hier die fluorochinoloninduzierte Expression von Matrix-Metalloproteasen (MMP) zu nennen, die in der Lage sind, wesentliche Komponenten der Aortenwand – wie Kollagen und Elastin – zu degradieren. Publierte Daten aus dem Jahr 2018 bestätigten erstmals den schädigenden Einfluss von Fluorchinolonen auf Aortengewebe in einem anerkannten Mausmodell<sup>6</sup> – dem Angiotensin-II-Modell.<sup>16</sup> Der Mausstamm C57BL/6 entwickelt unter Angiotensin-II-Infusion sporadisch Aneurysmen; diese Entwicklung kann durch eine fettreiche Ernährung weiter forciert werden.<sup>17</sup>

In der nicht klinischen Studie von LeMaire und Kollegen wurden vier Wochen alte Mäuse beiderlei Geschlechts mit einer Kombination aus fettreicher Ernährung (Woche 1–8) und subkutaner Angiotensin-II-Infusion (1.000 ng/min/kg, Woche 5–8) behandelt. Die Tiere erhielten in Woche 5–8 entweder zusätzlich Ciprofloxacin (100 mg/kg/Tag) oder die Trägersubstanz (Vehikel) per Magensonde. Die in den Tierversuchen verwendete Dosierung von Ciprofloxacin basiert auf der humanen Einzeldosis von 500 mg (ca. 8,3 mg/kg, bei einem Körpergewicht von 60 kg), die unter Berücksichtigung der Korrekturfaktoren für die Körperoberfläche spezifisch für die einzelne Spezies umgerechnet werden kann.<sup>18</sup> Die Entstehung von Aortenaneurysmen und -dissektionen wurde nach Ablauf der Studienzeit zwischen beiden Gruppen verglichen. Zusätzlich wurden histologische Untersuchungen mit dem isolierten Aortengewebe durchgeführt.

Die Kombination aus fettreicher Ernährung und subkutaner Angiotensin-II-Infusion führte bei 71 Prozent der Mäuse zu messbaren Gefäßerweiterungen in verschiedenen Segmenten der Aorta. Wurden die Mäuse zusätzlich mit Ciprofloxacin behandelt, stieg dieser Prozentsatz auf 98 Prozent an. Zudem wiesen einige der isolierten Aorten starke Läsionen auf. Unter Ciprofloxacin war die Inzidenz von Aortenaneurysmen und -dissektionen deutlich erhöht; eine tödliche Ruptur wurde in 15 Prozent der Fälle beobachtet. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen. In Abwesenheit der Kombinationsbehandlung aus fettreicher Ernährung und Angiotensin-II-Infusion induzierte die Gabe von Ciprofloxacin in Kontrollmäusen dagegen weder Aortenaneurysmen noch Aortendissektionen – in vier von 20 Tieren (20 %) konnten lediglich Gefäßerweiterungen festgestellt werden. Folglich scheint Ciprofloxacin die Bildung von Aortenaneurysmen und -dissektionen insbesondere zu forcieren, wenn bereits Gefäßschädigungen vorliegen. Somit scheint zwar keine Neubildung induziert zu werden, jedoch eine Verschlechterung des Zustands bereits bestehender Läsionen.

Die histologischen Untersuchungen der Aortenwände zeigten eine vermehrte Zerstörung und Fragmentierung von elastischen Fasern im Angiotensin-II-Modell unter Ciprofloxacin-Exposition. Der Gehalt des Enzyms Lysyloxidase (LOX), das an der Stabilisierung der extrazellulären Matrix beteiligt ist, war vermindert. Im Gegensatz dazu waren Aktivität und Expression der Matrix-Metalloprotease 9 (MMP-9) erhöht, die am Abbau der extrazellulären Matrix beteiligt ist. Darüber hinaus wurde eine Erhöhung des

**Tabelle 1: Vergleich der Inzidenzen von Aortenaneurysmen (AA), Aortendissektionen (AD) und Rupturen der Aorta**

Ereignis	Kontrolltiere		Fetteiche Ernährung + Angiotensin-II-Infusion	
	+ Vehikel (n=20)	+ Ciprofloxacin (n=20)	+ Vehikel (n=38)	+ Ciprofloxacin (n=48)
Dilatation	0 (0 %)	4 (20 %)	27 (71 %)	47 (98 %)
AA, AD, Ruptur	0 (0 %)	0 (0 %)	17 (45 %)	38 (78 %)
AD, Ruptur	0 (0 %)	0 (0 %)	9 (24 %)	32 (67 %)
Ruptur	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (15 %)

Gehalts sowohl von Schlüsselproteinen der Nekroptose als auch von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) festgestellt. In den Gewebeproben wurden zudem vermehrt abgestorbene Zellen nachgewiesen. Diese Veränderungen wurden insbesondere im Bereich der Läsionen beobachtet. Experimente an Zellkulturen glatter Muskelzellen bestätigten die Befunde der histologischen Untersuchungen.

Ciprofloxacin ist das am häufigsten verschriebene Fluorchinolon und folglich die beste Wahl für erste Toxizitätsstudien. Es wurde zwar kein weiteres Fluorchinolon in den Experimenten getestet, jedoch ist anzunehmen, dass es sich aufgrund der pharmakologischen Wirkungen um einen Klasseneffekt dieser Arzneistoffgruppe handelt. Zeit- und dosisabhängige Effekte wurden in der Studie nicht untersucht. Zudem fehlen Informationen hinsichtlich der in vivo erzielten Blutplasmaspiegel ( $c_{\max}$ , AUC). Ohne pharmakokinetische Daten können nur bedingt Rückschlüsse auf den potenziell schädigenden Effekt therapeutischer Dosen gezogen werden. Trotz der genannten Limitationen zeigt die Studie erstmals die Schädigung von Aortengewebe durch ein Fluorchinolon. Diese Daten erhärten den Verdacht eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem in epidemiologischen Studien beobachteten Risiko für AA/AD und der Gabe von Fluorchinolonen.

### EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN ZUM RISIKO VON AORTENANEURYSMEN UND -DISSEKTIONEN UNTER DER THERAPIE MIT FLUORCHINOLONEN

Im Jahr 2018 erfolgte auf Grundlage von drei publizierten epidemiologischen Studien die erneute Öffnung des Signalverfahrens zum erhöhten Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen unter der Einnahme von Fluorchinolonen. Tabelle 2 (Seite 8) gibt eine kurze Übersicht über die epidemiologischen Studien des Signalverfahrens.

Zwei dieser Studien – die taiwanesischen Fall-Kontroll-Studie und die kanadische Kohortenstudie – wurden bereits in einer früheren Ausgabe des Bulletins zur Arzneimittelinformation vorgestellt.<sup>3</sup> Bei der zuletzt publizierten Studie von Pasternak und Kollegen handelt es sich um eine schwedische Kohortenstudie, deren Studiendurchführung und Ergebnisse nachfolgend zusammengefasst sind.

### DIE SCHWEDISCHE KOHORTENSTUDIE<sup>5</sup>

In der schwedischen Kohortenstudie wurde das Risiko für AA und AD unter der Einnahme von oralen Fluorchinolonen im Vergleich zu Amoxicillin untersucht. Für die Studie wurden Daten aus verlinkten schwedischen Registern verwendet, die Informationen zu Patienteneigenschaften, Verschreibungen und Diagnosen lieferten. Die Studienpopulation bestand aus älteren Patienten mit einem Mindestalter von

**Tabelle 2: Tabellarische Übersicht über die epidemiologischen Studien des Signalverfahrens zum erhöhten Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen**

95 %-KI=95 %-Konfidenzintervall; n=Anzahl der Studienteilnehmer; FQ=Fluorchinolone; AA=Aortenaneurysma; AD=Aortendissektion; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio

Epidemiologische Studie	Lee et al. (2015) <sup>2</sup>	Daneman et al. (2015) <sup>1</sup>	Pasternak et al. (2018) <sup>5</sup>
<b>Studiendesign</b>	Fall-Kontroll-Studie	Kohortenstudie	Kohortenstudie
<b>Studienland</b>	Taiwan	Kanada	Schweden
<b>Studienpopulation</b>	Erwachsene (≥ 18 Jahren)	Erwachsene (> 65 Jahre)	Erwachsene (> 50 Jahre)
<b>Studiengröße</b>	n <sub>Fälle</sub> = 1.477 n <sub>Kontrollen</sub> = 147.700	n <sub>FQ</sub> = 657.950 n <sub>Kontrollen</sub> = 1.086.410	n <sub>FQ</sub> = 360.088 n <sub>Amoxicillin</sub> = 360.088
<b>Exposition</b>	Fluorchinolone	Fluorchinolone	Fluorchinolone
<b>Vergleich</b>	keine Exposition	keine Exposition	Amoxicillin
<b>Ereignis</b>	Hospitalisierung aufgrund der Diagnose AA und/oder AD	Hospitalisierung oder Einlieferung in eine Notaufnahme aufgrund der Diagnose AA	Hospitalisierung, Einlieferung in eine Notaufnahme oder Tod aufgrund der Diagnose AA und/oder AD
<b>Regressionsmodell</b>	logistische Regression	Cox-Regression	Cox-Regression
<b>adjustierte Risikoschätzer</b>	OR = 1,75 (95 %-KI: 1,11–2,73)	HR = 2,24 (95 %-KI: 2,02–2,49)	HR = 1,66 (95 %-KI: 1,12–2,46)

50 Jahren, die im Studienzeitraum (Juli 2006 bis Dezember 2013) mindestens eine Verschreibung über ein Fluorchinolon oder Amoxicillin erhielten. Die „Zeit unter Risiko“ begann mit dem Tag einer Verschreibung und endete entweder mit (i) dem Eintritt eines Ereignisses, (ii) dem Ende der Beobachtungszeit (60 Tage), (iii) dem Studienende (31. Dezember 2013), (iv) einer Krankenhauseinweisung, (v) dem Tod oder (vi) der Verschreibung eines neuen Antibiotikums innerhalb der Beobachtungszeit. Patienten mit der Diagnose AA/AD vor Studieneinschluss, Erkrankungen im Endstadium oder diagnostiziertem Drogen-/Alkoholmissbrauch wurden von der Studie ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten durften in der „Zeit unter Risiko“ nicht mit mehreren Antibiotika am gleichen Tag behandelt werden und keine Krankenhausaufenthalte binnen 120 Tagen vor Behandlungsbeginn aufweisen.

Um eine Vergleichbarkeit der Kohorten zu erreichen, wurden die Behandlungsperioden unter Fluorchinolonen und Amoxicillin anhand ihres Propensity Scores (PS) in einem Verhältnis von 1 : 1 „gematcht“. Der geschätzte PS bildet die Wahrscheinlichkeit ab, mit der ein Patient die zu prüfende Therapie erhält. Der PS wurde mittels logistischer Regression unter Berücksichtigung der vorliegenden Patientendaten (demografische Daten und medizinische Vorgeschichte) für jede einzelne Behandlungsperiode geschätzt. Ein Patient konnte folglich mehrere Behandlungsperioden in die Auswertung einbringen, sofern mindestens 120 Tage zwischen diesen lagen. Die Voraussetzung für ein gesichertes Ereignis war eine

Hospitalisierung, die Einlieferung in eine Notaufnahme oder der Tod aufgrund einer Diagnose von AA/AD gemäß ICD-10 (primäre Diagnose: I71.0–I71.9). Das Ereignis durfte pro Patient nur einmalig eintreten. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels Cox-Regression unter Schätzung des Ereignisrisikos (Hazard) für Fluorchinolone und Amoxicillin. Das Hazard Ratio (HR) ist der Quotient aus den Hazards beider Kohorten und gibt das Risikoverhältnis zwischen den Behandlungsgruppen an. Subgruppenanalysen dienten der Identifizierung stärker gefährdeter Patientengruppen und Sensitivitätsanalysen der Überprüfung der Robustheit der primären Ergebnisse.

Nach dem PS-Matching waren die erfassten Patienteneigenschaften zwischen beiden Behandlungsgruppen gleichmäßig verteilt. Im Fall der Fluorchinolonexposition wurden in der Zeit unter Risiko 64 Fälle von AA/AD innerhalb von 360.088 Behandlungsperioden beobachtet (1,2 Ereignisse pro 1.000 Personenjahre), verglichen mit 40 Fällen unter Amoxicillin (0,7 Ereignisse pro 1.000 Personenjahre). Von den 64 Fällen unter Fluorchinolonebehandlung ereigneten sich 26 Fälle innerhalb der ersten zehn Tage nach Behandlungsbeginn.

Im Vergleich zu Amoxicillin wurde unter der Einnahme von Fluorchinolonen ein knapp zweifach erhöhtes Risiko beobachtet (Tabelle 3). Die durchgeführten Subgruppenanalysen besaßen dagegen eine zu geringe Präzision, um Unterschiede zwischen Männern und Frauen oder verschiedener Altersgruppen aufdecken zu können. Im Gegensatz zur taiwanesischen Fall-Kontroll-Studie konnte zudem kein erhöhtes Risiko von Dissektionen allein beobachtet werden; hierbei mag es sich um einen Zufallseffekt handeln, kann aber auch an der geringen Fallzahl liegen (Fluorchinolone: n=9, Amoxicillin: n=10).

**Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der Risikoschätzer für die durchgeführten Analysen (primäre Analyse, Subgruppenanalysen, Sensitivitätsanalysen)**

95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall; AA = Aortenaneurysma; AD = Aortendissektion; OR = Odds Ratio; HR = Hazard Ratio

Primäre Analyse	HR (95 %-KI)
Hospitalisierung, Einlieferung in die Notaufnahme oder Tod wegen AA/AD	1,66 (1,12–2,46)
Subgruppenanalysen	
Geschlecht	
Frauen	2,14 (1,04–4,39)
Männer	1,48 (0,92–2,39)
Alter	
50–64 Jahre	1,58 (0,61–4,07)
≥ 65 Jahre	1,70 (1,10–2,62)
Ereignis	
AA	1,90 (1,22–2,96)
AD	0,93 (0,38–2,29)
Sensitivitätsanalysen	
beschränkt auf Dissektionen und Rupturen	1,45 (0,84–2,51)
beschränkt auf AA/AD im Rahmen einer Hospitalisierung oder wenn es sich um die zugrunde liegende Todesursache handelte	1,61 (1,06–2,45)
beschränkt auf Fälle, die nach Diagnose operiert wurden, innerhalb von 30 Tagen verstarben oder AA/AD die zugrunde liegende Todesursache war	1,53 (0,96–2,45)

## REFERENZEN

1. Daneman N et al.: Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(11):e010077
2. Lee CC et al.: Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1839-1847
3. Seemann W et al.: Neue Daten zum Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen unter der Gabe von Fluorchinolonen. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*, Ausgabe 1/2017:3-11
4. EMA: PRAC recommendations on signals. EMA/PRAC/634818/2016; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
5. Pasternak B et al.: Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2018;360:k678
6. LeMaire SA et al.: Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice. *JAMA Surg*. 2018;153(9):e181804
7. EMA: PRAC recommendations on signals. EMA/PRAC/595691/2018; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
8. Schwabe U et al.: Arzneiverordnungs-Report 2018, Kapitel 12: 325-343. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 2017
9. BfArM: Fluorchinolone und Chinolone: BfArM stößt europäisches Risikobewertungsverfahren an. Pressemitteilung Nr. 6/17. 10.02.2017; [www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2017/pm6-2017.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2017/pm6-2017.html); Zugriff am 15.10.2018
10. BfArM: Risikobewertungsverfahren. Fluorchinolone: Schwere und langanhaltende Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem. 16.11.2018; [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html); Zugriff am 15.10.2018
11. EMA: PRAC recommendations on signals - Adopted at the PRAC meeting of 10-13 May 2016. 26 May 2016. EMA/PRAC/313187/2016; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
12. EMA: PRAC recommendations on signals - Adopted at the PRAC meeting of 24-27 October 2016. 10 November 2016. EMA/PRAC/700146/2016; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Bei den beobachteten Aneurysmen handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um abdominale Aortenaneurysmen; im Fall der Fluorchinolone waren es 36 Fälle und unter Amoxicillin 14 Fälle. Die Robustheit der primären Analyse wurde durch Sensitivitätsanalysen bestätigt, auch wenn diese nur eine geringe Präzision aufwiesen.

## DISKUSSION DER STUDIENERGEBNISSE

Die Daten der schwedischen Kohortenstudie stimmten mit den Ergebnissen der epidemiologischen Studien aus dem Jahr 2015 überein.<sup>3</sup> Alle drei Studien identifizierten ein ca. zweifach erhöhtes Risiko für AA/AD unter der Gabe von Fluorchinolonen (Tabelle 2). Bei allen Studien handelt es sich um große Datenbankstudien, welche die Detektion seltener Ereignisse ermöglichen. Vorteile von Datenbankstudien sind ihre in der Regel geringere Anfälligkeit gegenüber Stichprobenverzerrungen (selection bias) und Erinnerungsfehlern (recall bias). Sie liefern zudem verlässliche Informationen über Arzneimittelverschreibungen im ambulanten Bereich und Diagnosen im Fall der Hospitalisierung. Eine Überprüfung der tatsächlichen Medikamenteneinnahme durch den Patienten ist jedoch nicht möglich und Diagnosestellungen mittels ICD-Codierung können fehlerbehaftet sein. Folglich können die Ergebnisse von Datenbankstudien durch falsche Zuordnungen der Patienten verzerrt sein (misclassification bias).

Neben angeborenen Bindegewebsstörungen und den klassischen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Rauchen, Atherosklerose, Lipidstoffwechselstörungen und Diabetes sind auch Infektionen selbst ein Risikofaktor für die Entstehung von Aneurysmen (confounding by indication). Die kanadische Kohortenstudie von Daneman und Kollegen zeigte bereits, dass Patienten unter Antibiotikatherapie generell ein höheres Risiko für AA/AD aufweisen. Der Einsatz einer aktiven Vergleichssubstanz ist somit ein entscheidender Vorteil der schwedischen Studie gegenüber den zuvor publizierten Studien. Durch den Vergleich mit Amoxicillin werden Verzerrungen reduziert, die durch mit der Einnahme eines Antibiotikums einhergehende Störfaktoren bedingt sind.

Um gültige Aussagen zum Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen machen zu können, dürfen sich die Patienten nur hinsichtlich ihrer Arzneimittelexposition unterscheiden. Einige Risikofaktoren werden in vielen Datenbanken jedoch gar nicht oder nur unzureichend erfasst. Unbekannte Störfaktoren (Confounder) können trotz PS-Matching zu einer Verzerrung des Ergebnisses führen, wenn diese Confounder zwischen den Behandlungsgruppen ungleichmäßig verteilt sind. Rauchen stellt beispielsweise einen der primären Risikofaktoren für die Entstehung von Aneurysmen und Dissektionen dar, der lediglich in der taiwanesischen Studie erhoben wurde. Verzerrungen durch unbekannte Confounder können auch nachträglich nicht mehr adjustiert werden; sie können jedoch durch Erfassung stellvertretender Variablen reduziert werden. In den epidemiologischen Studien wurden deshalb Folgeerkrankungen des Rauchens wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung berücksichtigt.

Abgesehen von der gesundheitlichen Verfassung der Patienten zu Studienbeginn, kann auch die Verschlechterung des Gesundheitszustandes über die Studienzeit hinweg zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen (time-varying confounding bzw. confounding by disease severity mit über die Zeit zunehmender Krankheitslast); dies insbesondere bei prospektiven Studien mit langen Laufzeiten wie im Fall der kanadischen Kohortenstudie. Im Fall der schwedischen Studie von Pasternak und Kollegen wird der PS jedoch für jede Behandlungsperiode neu geschätzt. Somit ist der Einfluss der Krankheitsprogression vernachlässigbar, auch wenn ein Patient mehrere Behandlungsperioden in die Analyse einbringt. Zudem wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität beobachtet. Das weist darauf hin, dass der Gesundheitszustand beider Behandlungsgruppen vergleichbar war.

Symptomlose Aneurysmen und Dissektionen werden häufig im Rahmen von Routineuntersuchungen

13. Baumann F et al.: Aortenaneurysma und -dissektion. *Der Internist*. 2013;54(5):535-542

14. Dominic PJ et al.: Population-based Study of Incidence and Outcome of Acute Aortic Dissection and Premorbid Risk Factors Control. *Circulation*. 2013;127:2031-2037

15. Nienaber CA: Management of acute aortic dissection. *Lancet*. 2015;385:800-811

16. Daugherty A et al.: Mouse models of abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(3):429-434

17. Police SB et al.: Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(10):1458-1464

18. Nair AB et al.: A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm*. 2016;7(2):27-31

mittels bildgebender Verfahren diagnostiziert. Nehmen Patienten einer Behandlungsgruppe häufiger Leistungen des Gesundheitswesens in Anspruch, könnten Aneurysmen und Dissektionen häufiger durch Zufall diagnostiziert werden (diagnostic suspicion bias). Mehrheitlich wurden die Aneurysmen und Dissektionen nur wenige Tage nach Beginn der Antibiotikatherapie diagnostiziert, was zunächst für eine Zufallsdiagnose spricht. Der rasche Eintritt von unerwünschten Ereignissen ist unter der Gabe von Fluorchinolonen jedoch bereits bekannt. Zu nennen sind hier die Sehnenrupturen, die auf einem vergleichbaren Pathomechanismus beruhen. Zufallsdiagnosen sind bei schwerwiegenden Ereignissen wie Rupturen unwahrscheinlicher und wurden bei der schwedischen Kohortenstudie mittels Sensitivitätsanalysen separat betrachtet. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit der primären Analyse, auch wenn die Präzision der Risikoschätzer geringer war. Es kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass noch nicht diagnostizierte Aneurysmen mit Symptomen einhergehen, die zur Initiierung einer Antibiotikatherapie führen. Dies kann zu einer umgekehrten Schlussfolgerung hinsichtlich der Kausalität von Exposition und Ereignis führen (protopathic bias); dieser Bias kann bei keiner der drei Studien ausgeschlossen werden.

Bei allen epidemiologischen Studien können die ermittelten erhöhten Risiken für AA und AD unter der Gabe von Fluorchinolonen mehr oder weniger durch die oben erwähnten Störfaktoren verzerrt werden. Von allen drei Studien weist die kanadische Kohortenstudie jedoch das beste Studiendesign auf, um den Einfluss von Störfaktoren zu minimieren. Dabei sind vor allem der Einsatz der aktiven Vergleichssubstanz Amoxicillin und das Matchen einzelner Behandlungsperioden zu nennen.

### ENTSCHEIDUNG IM PRAC ZUM SIGNAL

Unter Berücksichtigung der Evidenz epidemiologischer und nicht klinischer Studien wurde im PRAC Mehrheitlich beschlossen, dass die Inhaber der Zulassung von Fluorchinolonpräparaten zur systemischen oder inhalativen Anwendung einen Warnhinweis zum Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen in die Produktinformation aufnehmen sollen. Ärzte und Apotheker wurden mittels eines Rote-Hand-Briefes über dieses neue Risiko informiert.

### FAZIT

Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone können das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen erhöhen, insbesondere bei älteren Personen. Basierend auf den Daten der nicht klinischen Studie scheint durch die Gabe von Fluorchinolonen keine Neubildung von Aneurysmen und Dissektionen induziert zu werden, jedoch eine Verschlimmerung bereits bestehender Läsionen.

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 und dazu aufgefordert werden, bei plötzlich auftretenden schweren Bauch-, Brustkorb- oder Rückenschmerzen unverzüglich in der Notaufnahme ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.