

VIEWPOINT

Fluoroquinolone antibiotics – what we shouldn't forget two years after the restriction by the European Commission

DOI: <https://doi.org/10.4414/smww.2022.w30126>
Publication Date: 27.01.2022
Swiss Med Wkly. 2022;152:w30126

Kathrin Bausch^{a,b}, Gernot Bonkat^{b,c}

Affiliations

Downloads

PDF

Share

PubMed
Google Scholar
Facebook
Twitter

Jump To

Main text
Correspondence
References
Comments

smw.ch

Fluorchinolon-Antibiotika - was wir zwei Jahre nach der Beschränkung durch die Europäische Kommission nicht vergessen sollten

Onlineartikel Swissmedic: Kathrin Bausch, Gernot Bonkat

13-17 Minuten

Die Verwendung von Fluorchinolon- und Chinolon-Antibiotika wurde von der Europäischen Kommission (EK) am 11. März 2019 gesetzlich eingeschränkt.

Davor gehörten Fluorchinolone zu den am häufigsten verschriebenen antimikrobiellen Medikamenten in allen medizinischen Disziplinen. Zu den häufigsten Indikationen gehörten intraabdominale Infektionen, Infektionen der Knochen und Gelenke, akute Verschlimmerung der chronischen Bronchitis und der in der Gemeinschaft erworbenen Lungenentzündung, akute bakterielle oder chronisch verschlimmernde Sinusitis und Harnwegsinfektionen (UTI). Darüber hinaus wurden Fluorchinolone zur antimikrobiellen Prophylaxe vor chirurgischen Eingriffen und zur Langzeitprophylaxe von wiederkehrenden Harnwegsinfektionen eingesetzt. Interessanterweise wurden Fluorchinolone als Prophylaxe oder als Postexpositionsprophylaxe verabreicht, um Soldaten im Golfkrieg vor Milzbrand zu schützen. Sie wurden auch häufig in der Tiermast eingesetzt.

Und selbst in den Fällen, in denen internationale Leitlinien ihre Verwendung in den letzten Jahren aufgrund steigender antimikrobieller Resistenzraten nicht mehr empfohlen haben, wurden sie in der

klinischen Praxis nach wie vor häufig eingesetzt [1]: Eine Schweizer Querschnittsstudie zu den Verschreibungsmustern von Allgemeinärzten zwischen 2017 und 2018 ergab, dass 13,8 % der für Harnwegsinfektionen unangemessen verschriebenen Antibiotika Fluorchinolone waren [2]. Eine umfragebasierte Studie unter Urologen in Deutschland, Österreich und der Schweiz im Jahr 2017 zeigte, dass Fluorchinolone trotz Leitlinienempfehlungen weiterhin zur antimikrobiellen Prophylaxe bei transurethralen Prostataoperationen eingesetzt werden [3].

Bereits 2008 wurden in den Vereinigten Staaten (USA) schrittweise Warnungen aufgrund der zunehmenden Zahl signifikanter und - manchmal - irreversibler Nebenwirkungen ausgesprochen [4]. Tendinopathie, mit der bekanntesten Nebenwirkung Sehnenruptur, führte in den USA zur ersten Blackbox-Warnung. Fluorchinolone haben eine toxische Wirkung nicht nur auf Sehnen, sondern auch auf Knorpel, Knochen und Muskeln. Diese muskuloskelettalen Nebenwirkungen können fulminant sein und zu einer Operation führen, sie können aber auch erst Jahre nach der Einnahme von Fluorchinolonen auftreten und werden - auf den ersten Blick - aufgrund ihrer mangelnden Spezifität nicht mit diesem Medikament in Verbindung gebracht. Weitere unerwünschte Wirkungen sind psychiatrische Beschwerden, Hypoglykämie und Aortenaneurysmen. Außerdem kann sich ein Müdigkeitssyndrom entwickeln. Fluorchinolone wirken durch Hemmung der bakteriellen Topoisomerasen. Diese Hemmung ist jedoch nicht spezifisch, so dass auch menschliche Topoisomerasen gehemmt werden können und insbesondere die menschliche mitochondriale DNA in Gefahr ist, verändert zu werden. Daher sollte die Einnahme von Fluorchinolonen, auch wenn sie Monate oder Jahre zurückliegt, immer als Ursache in Betracht gezogen werden.

In den USA erschienen diese Warnungen zunächst als so genannte "black box warnings" auf der Packungsbeilage. Auf diese Warnungen folgten 2016 eingeschränkte Behandlungsempfehlungen der Food and Drug Administration (FDA) für akute bakterielle Sinusitis, akute Bronchitis und unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei Patienten, für die andere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung standen.

Die Überprüfung von Fluorchinolonen in Europa wurde im Februar 2017 auf Ersuchen des Bundesamts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eingeleitet. Am 5. Oktober 2018 empfahl der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), den Einsatz von Fluorchinolonen einzuschränken und einige Substanzen wegen möglicher lang anhaltender Nebenwirkungen vom Markt zu nehmen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) stimmte diesen Empfehlungen zu. Daher schloss die EMA am 15. November 2018 ihre Überprüfung der schwerwiegenden, schwächenden und potenziell dauerhaften Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Chinolonen und Fluorchinolonen ab. Dies führte schließlich zu dem rechtsverbindlichen Beschluss der Europäischen Kommission vom März 2019, die Verwendung dieser Antibiotika einzuschränken (a) für Infektionen, die sich ohne Behandlung bessern könnten oder nicht schwerwiegend sind, (b) für nichtbakterielle Infektionen, (c) zur Vorbeugung von Reisedurchfall oder wiederkehrenden Harnwegsinfektionen und (d) für die Behandlung von leichten oder mittelschweren bakteriellen Infektionen, es sei denn, andere antibakterielle Arzneimittel, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, können nicht

verwendet werden. Darüber hinaus sollten sie nicht bei Patienten eingesetzt werden, die zuvor schwere Nebenwirkungen mit Fluorchinolonen hatten, und sie sollten nur mit besonderer Vorsicht bei älteren Menschen, Patienten mit Nierenerkrankungen oder Organtransplantationen eingesetzt werden [5].

Je nach Land wurde dies unterschiedlich umgesetzt: Deutschland reagierte neben der Anpassung der Arzneimittelinformation mit einem "Rote-Hand-Brief", der an Apotheker und Ärzte verschickt wurde, um auf Nebenwirkungen und Einschränkungen der Indikation von Fluorchinolonen hinzuweisen.

In der Schweiz wurde die Arzneimittelinformation analog der vom PRAC empfohlenen Anpassung aktualisiert. Swissmedic publizierte einen Bericht, der das Sicherheitsprofil präzisiert und die Erstbehandlung von unkomplizierten Infektionen und Infektionen der Genitalorgane einschränkt [6]. Ausserdem wurde am Anfang der Packungsbeilage ein Disclaimer eingefügt, der besagt, dass die Fluorochinole nur verschrieben werden können, wenn andere Antibiotika nicht geeignet sind oder versagt haben. Wird das Medikament nicht gemäß diesem Haftungsausschluss verschrieben, gilt es als Off-Label-Use, und der verschreibende Arzt oder Spezialist trägt die volle Verantwortung für mögliche unerwünschte Ereignisse. Da die Zahl der Gerichtsverfahren wegen Komplikationen nach der Anwendung von Fluorchinolonen zunimmt, müssen sich die Ärzte an klare Empfehlungen halten:

In der Schweiz müssen die Ärzte ihre Tätigkeit in Übereinstimmung mit Artikel (Art.) 40 Absatz (Para.) A des Medizinalberufegesetzes (MedBG) ausüben und Art. 3 des Heilmittelgesetzes (HMG) mit Sorgfalt und Gewissenhaftigkeit ausüben. Um den Off-Label-Use von Medikamenten zu rechtfertigen, muss sich der Arzt oder die Ärztin auf Empfehlungen von Fachgesellschaften oder auf wissenschaftliche Artikel in anerkannten medizinischen Fachzeitschriften stützen können und einen offensichtlichen Nutzen und eine erfolgreiche Anwendung nachweisen. Am Beispiel unkomplizierter Harnwegsinfektionen liegen sowohl die Leitlinien der European Association of Urology als auch Artikel als Reaktion auf die EG-Entscheidung gegen den Einsatz vor [1, 7], so dass sich ein verschreibender Arzt nicht auf diese berufen kann. Eine Off-Label-Verschreibung sollte nicht nur begründet, sondern auch dem Patienten klar erklärt und dokumentiert werden (Art. 40, Abs. C MedBG). Die verschreibenden Ärztinnen und Ärzte müssen zudem die Gründe für ihren Entscheid und die durchgeführten Behandlungen für die Patientin oder den Patienten und deren Versicherung dokumentieren. Angesichts der Besonderheit einer Off-Label-Verschreibung muss der Arzt sicherstellen, dass er über eine ausreichende Deckung seiner Haftpflichtversicherung für allfällige Schäden des Patienten verfügt (Art. 40, Abs. H, MedBG) [8].

Diese Einschränkungen klingen nach einer grossen Hürde und es stellt sich daher die Frage, welche Auswirkungen sie auf die Verschreibung von Fluorchinolonen in der klinischen Praxis haben. Es ist noch nicht möglich, explizite Aussagen über ein verändertes Verschreibungsverhalten als Folge der EG-Restriktionen zu machen. Generell scheinen die Verschreibungen von Fluorchinolonen jedoch zurückgegangen zu sein: Gemäss dem Schweizerischen Antibiotikaresistenzbericht ist der allgemeine Verbrauch von Fluorchinolonen in der Humanmedizin von 2010 bis 2019 um 39% gesunken [9]. Die

Nicht-Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen ist von 10,3 % im Jahr 2004 auf 20,5 % im Jahr 2015 gestiegen und hat sich seitdem zwischen 18,6 % und 20,5 % stabilisiert (18,7 % im Jahr 2019). Ob dies auf die Förderung fluorchinolonfreier Antibiotikaregime für unkomplizierte Harnwegsinfektionen zurückzuführen ist, muss weiter analysiert werden. In Staaten der Europäischen Union wurde von 2015 bis 2018 ein leichter, aber signifikanter Anstieg der Fluorchinolonresistenz von 24,8 % auf 25,3 % beobachtet [9]. In Frankreich haben die Société de pathologie infectieuse de langue française und die Haute autorité de la santé im Dezember 2015 ihre Leitlinien zur Behandlung von Harnwegsinfektionen aktualisiert und empfehlen nun eine einmalige Gabe von Fosfomycin bei akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen und stellen danach die Erstattung von Fluorchinolonen ein. Zwischen 2014 und 2019 ging die Abgabe von Lomefloxacin und Norfloxacin um 80 % und die von Ciprofloxacin um 26 % zurück [10].

Eine weitere Möglichkeit, die Auswirkungen der EG-Beschränkungen zu beurteilen, besteht darin, nicht nur die Verschreibungsmuster und Resistenzraten zu beobachten, sondern auch die gemeldeten unerwünschten Ereignisse zu untersuchen. Eine Analyse der Eudra-Vigilance-Datenbank über unerwünschte Ereignisse bei Fluorchinolonen ergab, dass die gemeldeten unerwünschten Ereignisse insgesamt, im Zusammenhang mit dem Muskel-Skelett-System und dem Bindegewebe sowie die neurologischen Ereignisse 21 Monate vor und nach der EG-Beschränkung stabil waren [11]. Die Bewertung unerwünschter Ereignisse unterliegt mehreren Einschränkungen, da sie nicht nur stark von der Verwendung des Medikaments, sondern auch vom Bewusstsein für unerwünschte Ereignisse oder deren Ausmaß abhängt. Da viele unerwünschte Wirkungen von Fluorchinolonen eher unspezifisch sind, wird angenommen, dass diese Symptome oft nicht mit der Anwendung des Medikaments in Verbindung gebracht werden und daher tendenziell nicht gemeldet werden. Es wurde jedoch sowohl in der medizinischen Fachliteratur als auch in der allgemeinen Presse über EG-Einschränkungen berichtet, so dass insbesondere muskuloskelettale und neurologische Nebenwirkungen viel stärker ins Bewusstsein gerückt sind. Diese Sensibilisierung zeigt sich auch darin, dass sich in ganz Europa und in der Schweiz vermehrt Selbsthilfegruppen gebildet haben. So hat sich im Rahmen der Swissmedic-Arbeitsgruppe für Patienten-/Verbraucherorganisationen der "Verein zur Aufklärung über die Nebenwirkungen von Fluorchinolon-Antibiotika" gebildet. Ihr Hauptziel ist es, Kliniker und Patienten über Fluorchinolon-Nebenwirkungen zu informieren.

Dieses zunehmende Bewusstsein für Fluorchinolon-assoziierte unerwünschte Ereignisse unterstreicht, wie wichtig es für Kliniker ist, sich an die EG-Beschränkungen zu halten und die Empfehlungen im Falle von Off-Label-Anwendungen strikt zu befolgen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass neben der Entwicklung von Resistenzen und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse nicht nur die Wahl des Antibiotikums, sondern auch die Indikation für eine Antibiotikatherapie im Allgemeinen sorgfältig geprüft werden muss. Die Entscheidung für eine Antibiotikatherapie sollte immer sorgfältig abgewogen werden und nur dann getroffen werden, wenn sie klinisch angezeigt ist.

Impressum

Titelbild: © Alexander Rathes | Dreamstime.com

Korrespondenz

Kathrin Bausch

Universitätsspital Basel

Petersgraben 4

CH-4031 Basel

kathrin.bausch[at]usb.ch

Referenzen

1. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B Leitlinien für urologische Infektionen 2021.
2. Plate A, Kronenberg A, Risch M, Mueller Y, Di Gangi S, Rosemann T Behandlung von Harnwegsinfektionen in der Schweizer Grundversorgung: Qualität und Determinanten der Antibiotikaverschreibung. BMC Fam Pract. 2020 Jul;21(1):125. <http://dx.doi.org/10.1186/s12875-020-01201-1> PubMed 1471-2296
3. Bausch K, Roth JA, Seifert HH, Widmer AF. Überbeanspruchung der antimikrobiellen Prophylaxe bei Niedrigrisikopatienten, die sich einer transurethralen Resektion der Prostata unterziehen. Swiss Med Wkly. 2018 Feb;148:w14594. <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2018.14594> PubMed 1424-3997
4. Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluorchinolone und das Risiko von Sehnenverletzungen: eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse. Eur J Clin Pharmacol. 2019 Oct;75(10):1431-43. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-019-02713-1> PubMed 1432-1041

5. European Medicines Agency. Behinderende und potenziell dauerhafte Nebenwirkungen führen zur Aussetzung oder Einschränkung von Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika.
6. Swissmedic. Systemisch angewendete Fluorochinolone: Wichtige Anwendungseinschränkungen aufgrund des Sicherheitsprofils.
7. Bonkat G, Wagenlehner F. In the Line of Fire: Should Urologists Stop Prescribing Fluoroquinolones as Default? Eur Urol. 2019 Feb;75(2):205-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.057> PubMed 1873-7560
8. Kantonsapothekenvereinigung. Empfehlungen zum Off label use von Medikamenten 2016.
9. Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV). Schweizerischer Antibiotikaresistenzbericht 2020. Einsatz von Antibiotika und Auftreten von Antibiotikaresistenzen in der Schweiz. November 2020. BAG-Publikationsnummer: 2020-OEG-64. <https://www.blv.admin.ch>
10. Piraux A, Faure S, Naber KG, Alidjanov JF, Ramond-Roquin A. Changes in the management of urinary tract infections in women: impact of the new recommendations on antibiotic prescribing behavior in France, between 2014 and 2019. BMC Health Serv Res. 2021 Jun;21(1):612. <http://dx.doi.org/10.1186/s12913-021-06653-4> PubMed 1472-6963
11. Nunzio CD, Nacchia A, Lombardo R, Franco A, Tema G, Baldassarri V P0149 Unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die mit Chinolonen und Fluorchinolonen behandelt wurden, vor und nach der Warnung der Europäischen Arzneimittelagentur. Eur Urol. 2021;79:S215–6. [http://dx.doi.org/10.1016/s0302-2838\(21\)00540-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0302-2838(21)00540-6) [http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838\(21\)00540-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0302-2838(21)00540-6) 0302-2838

Urheberrecht

Creative Commons Lizenzvertrag

Veröffentlicht unter der Urheberrechtslizenz CC BY-NC-SA: Diese Lizenz erlaubt Wiederverwertern die Weitergabe, das Remixen, die Anpassung und die Weiterentwicklung des Materials in jedem Medium oder Format ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke und nur unter der Voraussetzung,

dass der Urheber genannt wird. Wenn Sie das Material umarbeiten, anpassen oder darauf aufbauen, müssen Sie das veränderte Material unter denselben Bedingungen lizenzieren.

Siehe: smw.ch/genehmigungen

Übersetzt mit www.DeepL.com/Translator (kostenlose Version)