



29. Oktober 2020

## **Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone: Risiko einer Herzklappenregurgitation/-insuffizienz**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von Fluorchinolon-Antibiotika möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über das Risiko einer Herzklappenregurgitation/-insuffizienz in Zusammenhang mit Fluorchinolonen für die systemische und inhalative Anwendung informieren.

### **Zusammenfassung**

- **Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone können das Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz erhöhen.**
- **Prädisponierende Faktoren für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz sind unter anderem ein angeborener oder vorbestehender Herzklappenfehler, Bindegewebserkrankungen (zum Beispiel Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom), Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis und infektiöse Endokarditis.**
- **Bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz sollten systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung anderer Therapieoptionen angewendet werden.**
- **Raten Sie Ihren Patienten im Falle von akuter Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauchraum oder in den unteren Extremitäten unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.**

### **Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken**

Fluorchinolone sind Antibiotika, die in der Europäischen Union für die Behandlung bestimmter bakterieller Infektionen einschließlich lebensbedrohlicher Infektionen zugelassen sind. Da sie schwerwiegende und langanhaltende Nebenwirkungen haben können, ist ihre Anwendung im Allgemeinen auf Infektionen beschränkt, bei denen andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden (zu diesem Risiko siehe Rote-Hand-Brief vom April 2019, <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.html>). Fluorchinolone sollten nur nach sorgfältiger Abwägung ihres voraussichtlichen Nutzens und ihrer Risiken, einschließlich des Risikos für Aortenaneurysmen und -dissektionen, angewendet werden (zu diesem Risiko siehe Rote-Hand-Brief vom Oktober 2018, <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-fluorchinolone.html>).

Eine vor kurzem veröffentlichte epidemiologische Studie [1] berichtete über ein etwa zweifach erhöhtes Risiko für Mitral- und Aortenklappenregurgitation/-insuffizienz bei Patienten, die systemische Fluorchinolone einnahmen, im Vergleich zu Patienten, die andere Antibiotika (Amoxicillin oder Azithromycin) einnahmen.

Es wurden mehrere medizinisch bestätigte Fälle einer Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen bei Patienten, die Fluorchinolone erhielten, mit wahrscheinlichem oder möglichem kausalen Zusammenhang berichtet. Diese Daten deuten darauf hin, dass Fluorchinolone eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz verursachen können.

Darüber hinaus berichtete eine Laborstudie [2], dass eine Exposition mit Ciprofloxacin zu einem Kollagenabbau in Myofibroblastzellen der Aorta führte, die von Patienten mit Aortopathie, einschließlich Aortenregurgitation/-insuffizienz, gespendet wurden. Dieser Befund gibt Aufschluss darüber, wie ein Fluorchinolon-assoziiertes Abbau von Bindegewebe mit einer Herzklappenregurgitation/-insuffizienz in Zusammenhang stehen kann. Ein Kollagenabbau wurde auch für Fluorchinolon-assoziierte Erkrankungen der Sehnen und der Aorta postuliert.

Faktoren, die das Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz erhöhen, sind unter anderem ein angeborener oder vorbestehender Herzklappenfehler, Bindegewebserkrankungen (zum Beispiel Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom), Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis und infektiöse Endokarditis.

Bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzklappenregurgitation/-insuffizienz sollten systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung anderer Therapieoptionen angewendet werden.

Patienten sollte angeraten werden, im Falle von akuter Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder einer Entwicklung von Ödemen im Bauchraum oder in den unteren Extremitäten unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

### **Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen**

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 den (örtlichen Vertretern) der Zulassungsinhaber (s. Liste am Ende des Briefes) zu melden.

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken), schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228/207 5207 oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemeldet werden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle **systemisch und inhalativ angewendeten fluorchinolonhaltigen Arzneimittel** und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

**In Deutschland zugelassene Fluorchinolone zur systemischen oder inhalativen Anwendung sind:**

- Ciprofloxacin
- Levofloxacin
- Moxifloxacin
- Norfloxacin
- Ofloxacin
- Delafloxacin

#### **Kontaktinformationen der Unternehmen**

*1 A Pharma GmbH, Keltenring 1 + 3, 82041 Oberhaching, [www.1apharma.de](http://www.1apharma.de)*

*AbZ- Pharma GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.abz.de](http://www.abz.de)*

*Accord Healthcare GmbH, Hansastrasse 32, 80686 München, [pv@accord-healthcare.com](mailto:pv@accord-healthcare.com)*

*ALIUD PHARMA® GmbH, Gottlieb-Daimler-Str. 19, D-89150 Laichingen, [www.aliud.de](http://www.aliud.de)*

*Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8 – 10, 13435 Berlin, [www.aristo-pharma.de](http://www.aristo-pharma.de)*

*Aurobindo Pharma GmbH, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, [www.aurobindo-pharma.de](http://www.aurobindo-pharma.de)*

*axcount Generika GmbH, Max-Planck-Straße 36 d, 61381 Friedrichsdorf, [www.axcount.de](http://www.axcount.de)*

*Basics GmbH, Regulatory Affairs, Hemmelrather Weg 201, 51377 Leverkusen, [Regulatorybasics@sunpharma.com](mailto:Regulatorybasics@sunpharma.com)*

*Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, [www.gesundheit.bayer.de](http://www.gesundheit.bayer.de)*

*betapharm Arzneimittel GmbH, Dr. Ulrike Paulus, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, [www.betapharm.de](http://www.betapharm.de)*

*Chiesi GmbH, Gasstraße 6, 22761 Hamburg, [www.chiesi.de](http://www.chiesi.de)*

*Denk Pharma GmbH & Co. KG, Abteilung Pharmakovigilanz, Prinzregentenstr. 79, 81675 München, [www.denkpharma.de](http://www.denkpharma.de)*

*Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Am Bahnhof 2, 92289 Ursensollen, [www.eberth-arzneimittel.com](http://www.eberth-arzneimittel.com)*

*EMRAMed Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Str. 11, 22946 Trittau, [www.emramed.de](http://www.emramed.de)*

*EurimPharm Arzneimittel GmbH, EurimPark 8, 83416 Saaldorf-Surheim, [www.eurim.de](http://www.eurim.de)*

*EVER Pharma GmbH, Oppelner Straße 5, 82194 Gröbenzell, [www.everpharma.de](http://www.everpharma.de)*

*Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Else-Kröner-Straße 1, 61352 Bad Homburg, [www.fresenius-kabi.de](http://www.fresenius-kabi.de)*

*HEC Pharm GmbH, Gabriele-Tergit Promenade 17, 10963 Berlin, [www.hecpharm.de](http://www.hecpharm.de)*

*Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Südwestpark 50, 90449 Nürnberg, [www.heumann.de](http://www.heumann.de)*

*Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, [www.hexal.de](http://www.hexal.de)*

*Hikma Pharma GmbH, Lochhamer Str. 13, 82152 Martinsried, [www.hikma.com](http://www.hikma.com)*

*Holsten Pharma GmbH, Hahnstrasse 31-35, 60528 Frankfurt am Main, [www.holstenpharma.de](http://www.holstenpharma.de)*

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

*IBIGEN, Via Fossignano, 2 04011 Aprilia (LT) Italy, [www.ibi-lorenzini.it](http://www.ibi-lorenzini.it)*

*Inresa Arzneimittel GmbH, Obere Hardtstr. 18/ 79114 Freiburg/ [www.inresa.com](http://www.inresa.com)*

*kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, [www.kohlpharma.com](http://www.kohlpharma.com)*

*Micro Labs GmbH, Lyoner Str.14,60528 Frankfurt, [www.microlabsgmbh.de](http://www.microlabsgmbh.de)*

*Noridem Enterprises Ltd, Peggy Antonopoulou, QPPV, Pharmacovigilance Department, DEMO S.A.,21 km National Road, Athens-Lamia, 145 68 Krioneri, Attiki, Greece, [www.demo.gr](http://www.demo.gr)*

*Pharma Gerke Arzneimittelvertriebs GmbH, Friedrich-Bergius-Str. 13, 41516 Grevenbroich, [www.pharma-gerke.de](http://www.pharma-gerke.de)*

*PUREN Pharma GmbH & Co. KG, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, [www.puren-pharma.de](http://www.puren-pharma.de)*

*Ratiopharm, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.ratiopharm.de](http://www.ratiopharm.de)*

*Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Postfach 80 08 60, 65908 Frankfurt am Main, [www.mein.sanofi.de](http://www.mein.sanofi.de)*

*STADAPHARM GmbH, Stadastraße 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, [www.stadapharm.de](http://www.stadapharm.de)*

*TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Str. 5, 27472 Cuxhaven, [www.tad.de](http://www.tad.de)*

*T&D Pharma GmbH, Kleine Knopheide 4, 32657 Lemgo, [www.td-pharma.de](http://www.td-pharma.de)*

## **Literaturverzeichnis**

[1] Etminan M, Sodhi M, Ganjizadeh-Zavareh S, Carleton B, Kezouh A, Brophy JM. Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2019 Sep 17;74(11):1444-1450.

[2] Guzzardi DG, Teng G, Kang S, Geeraert PJ, Pattar SS, Svystonyuk DA, Belke DD, Fedak PWM. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Jan;157(1):109-119.

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – [www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)