

Dipl.-Soz. Helmut Schröder
 Dr. rer. nat. Anette Zawinell
 Dr. rer. medic. Katja Niepraschk-von Dollen
 Dr. rer. nat. Carsten Telschow
 Jonas Lohmüller M.A.

Fluorchinolone-Antibiotika: Risikoreiche Verordnungen in Deutschland

Seit Jahren wird weltweit berichtet, dass Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone mit schwerwiegenden und zum Teil irreversiblen Risiken für die Patienten verbunden sind. Gerade diese Antibiotika werden aber in Deutschland im Vergleich sehr häufig verordnet. Nach Berechnungen des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDo) auf Basis von Verordnungsdaten der AOK-Versicherten wurden diese Arzneimittel allein im Jahr 2018 an 3,3 Mio. Patienten in Deutschland verordnet – noch immer zu häufig angesichts der Tatsache, dass es sich bei den Fluorchinolonen um Reserve-Antibiotika handelt. Für viele Indikationen stehen gut wirksame und gleichzeitig risikoärmere Substanzen zur Verfügung. Bei Bagatellerkrankungen wie unkomplizierten Harnwegs- oder einfachen Atemwegsinfekten kann auf den Einsatz von Antibiotika auch ganz verzichtet werden. Fluorchinolone sind Antibiotika, deren Wirkstoffname auf „-floxacin“ endet, wie Ciprofloxacin (Handelsname, z. B. „Ciprobay“) oder Levofloxacin (Handelsname, z. B. „Tavanic“). Sie sind antibakteriell wirksam und können schwerwiegende, lebensbedrohliche Infektionen heilen. In wenigen Fällen verursachen sie jedoch schwerwiegende und lang andauernde Nebenwirkungen wie Sehnenrisse oder psychische Störungen wie Depressionen und Angstzustände. Daher sollten diese Reserve-Antibiotika nur nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung und nur als letzte Therapieoption (sogenannte Last-Line-Anwendung) eingesetzt werden. Patienten müssen intensiv über die Gefahren und Alternativen dieser Medikamente aufgeklärt werden und im Schadensfall gezielt Unterstützung bekommen.

>> Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) teilte Anfang April 2019 mit, dass Ärzte die in Deutschland sehr häufig verordneten Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone wegen schwerer Nebenwirkungen nur noch im Einzelfall verschreiben sollen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2019). Diese Warnung erfolgte allerdings erst spät. Dass Fluorchinolone-Antibiotika schwerwiegende Nebenwirkungen haben, ist seit mehr als zehn Jahren bekannt: Doch erst im Februar 2017 wurde ein europäisches Risikobewertungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zu diesen Arzneimitteln eingeleitet (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2017). Verspätet, denn bereits seit dem Jahr 2008 hat die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) über schwerwiegende Nebenwirkungen informiert, die französische Arzneimittelbehörde hat im Jahr 2015 zu Sicherheitsmaßnahmen aufgerufen und die FDA im Jahr 2016 angeordnet, diese Antibiotika bei zahlreichen Infektionen nur noch

Zusammenfassung

Etwa fünf Prozent der GKV-Versicherten haben im Jahr 2018 ein Fluorchinolone-Antibiotikum verordnet bekommen. Damit gehören diese in Deutschland zu den häufig verordneten Antibiotika, obwohl sie ein erhöhtes Risiko für ungewöhnlich schwerwiegende, teils irreversible Nebenwirkungen haben. Einige der zusätzlichen Risiken dieser als Reserve-Antibiotika eingestuften Arzneimittel können auf der Grundlage von Studienergebnissen hochgerechnet werden. Schätzungsweise 3,3 Millionen Patienten wurden in Deutschland im Jahr 2018 im Rahmen von 3,5 Millionen Behandlungsfällen mit Fluorchinolonen behandelt. Es ist davon auszugehen, dass mehr als 40.000 dieser Patienten von Nebenwirkungen wie einer Schädigung des Nervensystems oder der Hauptschlagader oder einem Sehnenriss betroffen waren und sich 140 Todesfälle ereigneten. Diese Zahlen sind besonders alarmierend, weil für viele Erkrankungen gut wirksame und risikoärmere Antibiotika zur Verfügung stehen oder ein Antibiotikaeinsatz gänzlich vermieden werden kann. Zudem sind die Gefahren dieser Wirkstoffklasse den pharmazeutischen Herstellern bereits seit Jahren bekannt. Eine Auswertung der Daten aller mit Fluorchinolonen behandelten AOK-Patienten zeigt, dass im Verordnungsjahr 2018 bei 8,5 Prozent immer noch eine der nun offiziell eingeschränkten Diagnosen vorliegt. Dies ist gegenüber dem Jahr 2006 ein deutlicher Rückgang. Dennoch ist es aufgrund der Erkenntnislage und der resultierenden Empfehlungen als letzte Therapieoption erstrebenswert, dass Fluorchinolone bei diesen Diagnosen künftig deutlich zurückhaltender verordnet werden.

Schlüsselwörter

Antibiotika, Fluorchinolone, Nebenwirkungen, Arzneimittelverordnungen

Crossref/doi

doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2213

als letzte Möglichkeit anzuwenden. Das Toxizitätsmuster der Chinolone und Fluorchinolone wird inzwischen als spezielles FQAD-Syndrom (Fluoroquinolone-Associated Disability) bezeichnet. Von den einst 16 Vertretern der Fluorchinolone sind derzeit in Deutschland nur noch fünf im Handel. Die restlichen elf wurden bereits zum Teil kurz nach ihrer Einführung – meist wegen toxischer Komplikationen oder Unverträglichkeiten – wieder vom Markt genommen. Um Patienten vor dem Einsatz schädlicher Arzneimittel zu schützen, werden Meldungen von Nebenwirkungen in Deutschland unter anderem durch das BfArM erfasst. Je nach Häufigkeit dieser Meldungen und Schwere der gemeldeten Nebenwirkungen stößt die Behörde bei der EMA ein Risikobewertungsverfahren an.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hatte die Ärzte immer wieder auf die Risiken der Fluorchinolone-Antibiotika hingewiesen und für deren maßvollen Einsatz geworben. Auch das pharmakonabhängige arznei-telegramm berichtet seit 1989 über folgenschwere unerwünschte Wirkungen der Stoffgruppe, einschließlich zentralnervöser Effekte bis hin zu Psychosen und Sehenschäden (arznei-telegramm 2019). Jedoch müssen die pharmazeutischen Hersteller erst jetzt – nach Abschluss des über zwei Jahre dauernden Verfahrens – auf Veranlassung des BfArM aktiv werden und in der Packungsbeilage ihrer Arzneimittel deren Anwendungsbereiche massiv einschränken. In einem sogenannten Rote-Hand-Brief informierten sie am 8. April 2019 über Risiken von „die Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen bei der Anwendung von systemischen und inhalativen Chinolon-Antibiotika“. Zusätzlich müssen die Hersteller diesen Warnhinweis in jeder Packungsbeilage aufnehmen.

Verordnungsrückgang bei den Fluorchinolonen

Mehr als jeder vierte GKV-Versicherte hat im Jahr 2018 mindestens einmal von seinem Arzt eine Antibiotikaverordnung erhalten.

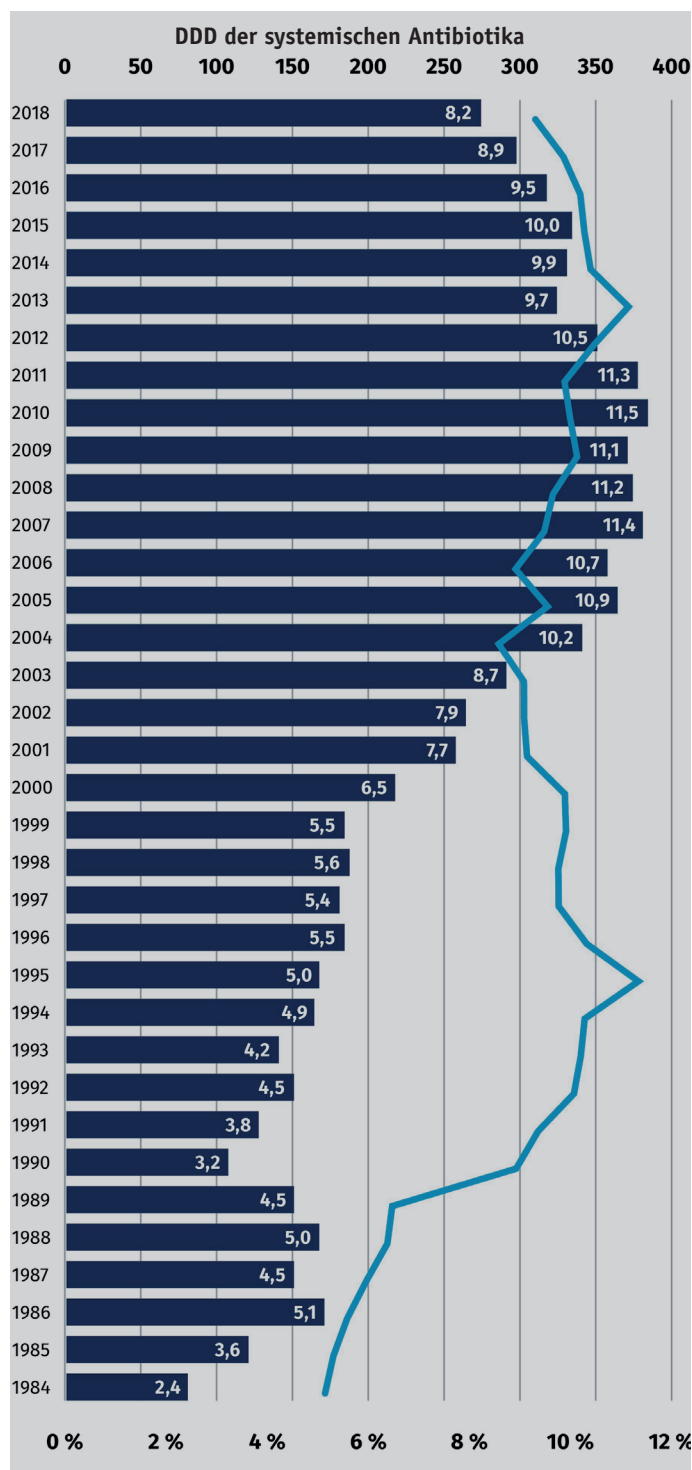


Abb. 1: Ambulante Verordnungen von allen Antibiotika (ATC-Code J01, Balken) und Anteil Fluorchinolon-Antibiotika (ATC-Code J01MA, Linie) an GKV-Versicherte von 1984 bis 2018. Hinweis: Ab 1990 alle Bundesländer. Quelle: GKV-Arzneimittelindex im WiDo (2019). Legende: DDD in Millionen.

Von den insgesamt 310 Millionen verordneten Antibiotika-Tagesdosen des Jahres 2018 entfallen 8,2 Prozent (25,6 Millionen Tagesdosen) auf die Gruppe der Fluorchinolon-Antibiotika (Abb. 1, Tab. 1).

Im Durchschnitt hat damit jeder GKV-Versicherte im Jahr 2018 rein rechnerisch 4,3 verordnete Antibiotika-Tagesdosen erhalten, darunter 0,35 aus der Gruppe der Fluorchinolon-Antibiotika, was einem Anteil von 8,2 Prozent entspricht (Abb. 2). Im regionalen Vergleich zeigen sich deutliche Unterschiede bei der Anzahl der

Antibiotika-Verordnungen: Während die ambulant tätigen Kassenärzte in Berlin mit 2,8 Antibiotika-Tagesdosen für die dort wohnhaften GKV-Versicherten auskommen, liegt der Vergleichswert in Westfalen-Lippe mit 4,8 Tagesdosen je GKV-Versicherter im Jahr 2018 um mehr als 40 Prozent darüber. Doch ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Antibiotika-Verordnungen und dem Anteil der Fluorchinolone lässt sich nicht erkennen: Die wenigsten Fluorchinolon-Tagesdosen pro GKV-Versicherten wurden 2018 in Hamburg (0,24 Tagesdosen) und Bremen (0,25 Tagesdosen) verordnet. Den Spitzenplatz nimmt hier das Saarland mit 0,50 Tagesdosen ein, das mit vergleichsweise vielen Antibiotikaverordnungen den dritten Platz belegt.

Auch wenn seit 2016 die Verordnungen rückläufig sind, wurden seit dem Jahr 2017 nach einer Schätzung auf Basis von AOK-Daten immer noch etwa 7,1 Millionen Patienten (im Jahr 2017 3,8 Mio. Patienten und im Jahr 2018 3,3 Mio. Patienten) und damit jährlich ca. 5 Prozent der mehr als 72 Millionen GKV-Versicherten mit mindestens einer Fluorchinolon-Therapie behandelt (Tabelle 1). Und dies, obwohl diese Wirkstoffe weltweit als Reserve-Antibiotika gelten und erst nach Versagen anderer Alternativen zur Anwendung kommen sollten. Vor allem sollten sie nicht bei leichteren Erkrankungen wie einfachen Erkältungen oder Blasenentzündungen eingesetzt werden, die meist gar keiner Antibiotikabehandlung bedürfen. Damit könnte zusätzlich Resistenzentwicklungen entgegenwirkt werden und die Wirksamkeit der Reserve-Antibiotika bliebe erhalten. Das Ausmaß der Verordnungen in Deutschland lässt allerdings darauf schließen, dass Fluorchinolon-Antibiotika nicht nur als Mittel der Reserve und auch nicht ausschließlich bei schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Infektionen zum Einsatz kommen. Führend bei den Fluorchinolonen ist Ciprofloxacin mit fast zwei Dritteln der Verordnungen (64 Prozent).

Risiko für die Fluorchinolon-Patienten

Das WiDo hat mit Unterstützung von Prof. Dr. Winfried V. Kern vom Zentrum Infektionsmedizin am Universitätsklinikum Freiburg eine Schätzung vorgenommen, wie viele Patienten in Deutschland einem Risiko für bestimmte Fluorchinolon-assoziierte Nebenwirkungen ausgesetzt waren. Basierend auf verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen kann ein zusätzliches Risiko im Vergleich zur Behandlung mit besser verträglichen Antibiotika für ausgewählte unerwünschte Arzneimittelwirkungen und schädigende Wirkungen ermittelt werden (Gorelik et al. 2018; Morales et al. 2019; Pasternak et al. 2018; Persson et al. 2019; Tandan et al. 2018). Aufgrund solcher Schätzungen und der Meldung möglicherweise anhaltender Nebenwirkungen im Bereich des Nervensystems und des Bewegungsapparates wurde die Anwendung der Fluorchinolone jetzt nochmals eingeschränkt. Die Schätzungen ergeben, dass unter einhunderttausend Fluorchinolon-Anwendern zusätzlich 1.161 Fälle mit Nebenwirkungen am Nervensystem (vor allem Verwirrtheit und Unruhe), 33 Sehnenrupturen (Sehnenrisse), 8,2 Aortenaneurysmen (Gefäßschädigungen der Hauptschlagader) sowie vier kardiovaskuläre Todesfälle auftreten können. Unterstellt man, dass eine oder sogar mehrere der oben aufgeführten Nebenwirkungen prinzipiell bei der Einnahme jeder Packung auftreten können, würde dies für 2018 einer Zahl von mehr als 40.000 solcher Nebenwirkungsfälle bei 3,5 Mio. Arzneimittelbehandlungen entsprechen, die beim Einsatz eines anderen Antibiotikums nicht aufgetreten wären. In diesen Berechnungen sind eine große Anzahl von weiteren Kom-

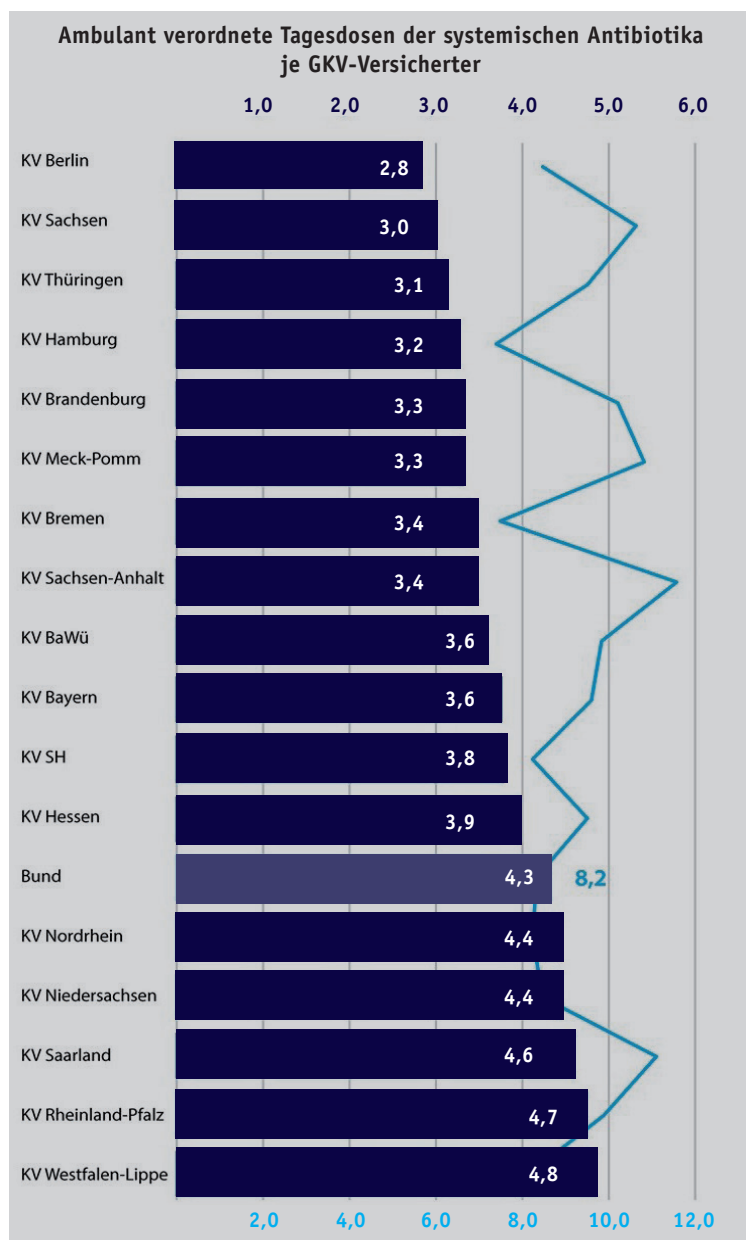


Abb. 2: Ambulant verordnete Tagesdosen von allen Antibiotika (ATC-Code J01, Balken) und Anteil Fluorchinolon-Antibiotika (ATC-Code J01MA, Linie) je GKV-Versicherter im Jahr 2018 nach Kassenärztlichen Vereinigungen. Quelle: GKV-Arzneimittelindex im WIdO (2019).

pplikationen nicht berücksichtigt, zum Beispiel Hyperglykämien bei Diabetikern, das zusätzlich erhöhte Risiko bei älteren Menschen oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden. Darüber hinaus kann nach diesen Studienergebnissen von 140 Todesfällen ausgegangen werden, die durch die Verwendung anderer Antibiotika oder durch einen Verzicht auf Antibiotika hätten vermieden werden können.

Einsatzgebiete von Fluorchinolonen

Bei einer Analyse der Fluorchinolon-Verordnungen stellt sich die Frage, bei welchen Indikationen diese Wirkstoffe eingesetzt werden. Diese Frage kann nicht direkt beantwortet werden, weil derzeit in Deutschland auf der Arzneimittelverordnung (dem Rezeptblatt) keine Indikation bzw. verordnungsauslösenden Diagnosen angegeben sind. Allerdings liegen zu Abrechnungszwecken den ge-

setzlichen Krankenkassen die quartalsweise dokumentierten Diagnosen der Ärzte vor. Mit Hilfe dieser Informationen kann indirekt ermittelt werden, welche Diagnosen von dem Arzt dokumentiert wurden, der die Fluorchinolon-Verordnung ausgestellt hat. So lässt sich beantworten, ob sich im Laufe der Jahre die Anlässe der ärztlichen Verordnungen von Fluorchinolonen aufgrund der Erkenntnislage und entsprechender Empfehlungen oder Einschränkungen verändert haben. Im vorliegenden Beitrag werden die Anteilswerte der verschiedenen Diagnosen eines Quartals bei den fluorchinolonverordnenden Ärzten betrachtet. Es wird damit analysiert, bei welchen Erkrankungen Fluorchinolone zum Einsatz kommen: Da die Anwendung von Fluorchinolonen im Laufe der Jahre bei spezifischen Indikationen eingeschränkt wurde, sollten sich solche Diagnosen verringert haben. Für die Analysen wurden die im WIdO vorliegenden anonymisierten Verordnungsdaten aller AOK-Versicherten der Jahre 2006 bis 2018 genutzt. Dabei wurden wegen der nur quartalsweise vorliegenden ärztlichen Diagnoseinformationen immer Versichertenquartale („Quartalspatienten“) als Betrachtungseinheit gewählt.

Doch bei welchen Indikationen wurden Einschränkungen beim Einsatz der Fluorchinolone ausgesprochen? Fluorchinolone haben im Laufe der Jahre für eine Vielzahl von Indikationen Zulassungen erhalten, darunter für schwerwiegende Infektionen wie Tuberkulose, komplizierte Infektionen im Bauchraum und Weichteilgewebe oder Infektionen bei immungeschwächten Patienten. Für diese schweren Infektionen sind die Fluorchinolone auch weiter unerlässlich. Indikationseinschränkungen erfolgten insbesondere für Anwendungsgebiete wie unkomplizierte Harnwegsinfekte, Mittelohrentzündungen oder Infektionen der oberen Atemwege (Erkältungsschnupfen, akute Nebenhöhlenentzündung, Rachenentzündung oder Kehlkopfentzündung etc.), ebenso wie für bakterielle Infektionen, für die Fluorchinolone erst nach Versagen besser verträglicher Alternativen (Last Line) zum Einsatz kommen sollen (bakterielle Infektionen der oberen Atemwege und Lungenentzündungen) (BfArM 2019, EMA 2019).

Für die folgenden Auswertungen wurden diejenigen AOK-Versicherten betrachtet, die in einem Quartal des jeweiligen Jahres mindestens eine Antibiotikaverordnung und/oder eine Fluorchinolon-Verordnung erhalten haben. In diesen Fällen wurden die gesicherten Diagnosen des verordnungsauslösenden Arztes betrachtet. Damit konnten insgesamt für die Jahre 2006 bis 2018 141,6 Millionen AOK-versicherte Antibiotika-Quartalspatienten, darunter 19,4 Millionen Fluorchinolon-Quartalspatienten in der Analyse berücksichtigt werden. Dabei wird deutlich, dass die AOK-versicherten Antibiotikapatienten im Laufe der Jahre zurückhaltender mit Fluorchinolonen behandelt wurden (siehe Abbildung 3). Die im Folgenden gewählte Betrachtung nach behandelten Patienten ergibt einen deutlich höheren Fluorchinolonanteil als in Abbildung 2 bei der Betrachtung nach Tagesdosen, da eine Behandlung mit Fluorchinolonen üblicherweise deutlich kürzer ist als mit anderen Antibiotika. Demnach zeigt sich, dass mehr als ein Sechstel der Patienten mit Antibiotikaverordnung im Jahr 2018 mit einem Fluorchinolon behandelt wurden (17,5 Prozent). Dies entspricht in etwa dem rechnerisch für die GKV ermittelten Anteil in Tabelle 1.

Werden die oben beschriebenen eingeschränkten Indikationsgebiete beim Einsatz von Fluorchinolonen fokussiert, wird deutlich,

Verordnungen und Patientenzahlen ausgewählter Antibiotika			
Wirkstoffe (mit verordnungsstärksten Arzneimitteln)	Verordnungen 2018 in Millionen	Verordnete Tagesdosen 2018 in Millionen	Patienten/ Versicherte 2018 in Millionen/Anzahl
Ciprofloxacin (z. B. Cipro „BASICS“)	2,78	15,15	2,26
Levofloxacin (z. B. „Levofloxacin Aurobindo“)	0,89	6,2	0,7
Moxifloxacin (z. B. „Moxifloxacin Aurobindo“)	0,33	2,51	0,28
Ofloxacin (z. B. „Oflox BASICS“)	0,16	0,84	0,14
Norfloxacin (z. B. „Norfloxacin AL“)	0,15	0,88	0,13
Alle Fluorchinolone (J01MA)	4,32	25,57	3,32*
Anteil Fluorchinolone an allen Antibiotika	12,4 %	8,2 %	17,3 %
Alle systemisch wirkenden Antibiotika (J01)	34,72	310,32	20,37
Anteil Antibiotika an gesamt	5,3 %	0,7 %	28,0 %
Alle Arzneimittel	661,17	41.385,60	72,80

Tab. 1: Verordnungen und Patientenzahlen ausgewählter Antibiotika zu Lasten der GKV im Jahr 2018 mit den am häufigsten verordneten Präparaten innerhalb der Wirkstoffgruppe. Legende: *3,52 Mio. Patienten, wenn Patienten, die 2018 mit verschiedenen Wirkstoffen therapiert wurden, mehrfach gezählt werden.

dass bei allen AOK-Patienten mit einer dieser Diagnosen und Antibiotikaverordnung der Anteil der mit Fluorchinolonen behandelten Patienten im Jahr 2018 im Durchschnitt bei 8,5 Prozent lag. Im Jahr 2006 betrug der Anteil noch 11,3 Prozent. Somit hat sich der Anteil der mit Fluorchinolonen behandelten Patienten mit den diskutierten Diagnosen insgesamt um ein Viertel reduziert (-25,2 Prozent). Der Vergleich zwischen 2006 und 2018 zeigt bei nahezu allen diesen Diagnosegruppen einen Rückgang (Abbildung 4). In einzelnen Diagnosegruppen wie „Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet“ (-47,4 Prozent), „Akute Bronchitis“ (-43,4 Prozent) und „Nicht näher bezeichnete chronische Bronchitis“ (-41,9 Prozent) sind die Verschiebungen weg von den Fluorchinolonen hin zu anderen Antibiotika überdurchschnittlich. Bei anderen Indikationen wie beispielsweise „Sonstige Krankheiten des Harnsystems“ (-24,8 Prozent) oder „Zystitis“ (-26,6 Prozent) wäre aufgrund der Erkenntnislage und der resultierenden Empfehlungen zu erwarten, dass Fluorchinolone deutlich zurückhaltender verordnet werden. Gleichzeitig haben sich die Verordnungsanteile gegenüber anderen Antibiotika bei Patienten mit den Diagnosen Erkältungsschnupfen und nichteitrige Mittelohrentzündung fast gar nicht verändert.

Die zahlreichen Berichte – sowohl in den Fachmedien als auch in der Laienpresse – scheinen schon vor dem Eingreifen des BfArM bei den verordnenden Ärzten Wirkung gezeigt zu haben. Mit den vorliegenden Daten kann jedoch nicht untersucht werden, ob Fluorchinolone wirklich nur als die inzwischen geforderte Last-Line-Option verordnet werden. Zukünftig sollte der Arzt bei jedem möglichen Fluorchinoloneinsatz noch besser abwägen können, ob dieser notwendig und sinnvoll ist.

Was können wir daraus lernen?

Millionen Antibiotikapatienten in Deutschland wurden jahrelang zusätzlichen Risiken ausgesetzt, obwohl den pharmazeutischen Herstellern bereits die besonderen Gefahren von Fluorchinolonen und die daraus resultierenden Maßnahmen aus anderen Ländern bekannt waren. So belegt Deutschland im europäischen Vergleich

mit seinem Anteil an systemischen Chinolonen und Cephalosporinen an allen systemischen Antibiotika mit 30% einen Spitzenplatz. In Dänemark liegt der Anteil dieser beiden Antibiotikagruppen bei nur 3% oder in Großbritannien bei 4% aller ambulanten systemischen antibiotischen Verordnungen (OECD 2016). Nach der Schätzung des WiDo wurden allein in den beiden letzten Jahren – während das Risikobewertungsverfahren durchgeführt wurde – insgesamt 86.000 Patienten meist unnötigerweise mit diesen zusätzlichen Komplikationen belastet. Das Leid der betroffenen Patienten kann nicht rückgängig gemacht werden. Es stellt sich jedoch die Frage, ob mit einer Haftung der Hersteller und einer für die Patienten unkomplizierten Regelung der Versorgung und Rehabilitation im Schadensfall mehr erreicht werden könnte. Zwar besteht nach dem Arzneimittelgesetz eine Gefährdungshaftung

des Herstellers, doch für den einzelnen Patienten ist es momentan nahezu unmöglich, Schadensersatz für eine Fluorchinolone-assoziierte Schädigung vom Pharmaunternehmen einzufordern. Zum Teil liegen Monate zwischen Einnahme des Arzneimittels und Auftreten einer Nebenwirkung, sodass ein medizinischer Zusammenhang im Einzelfall nur schwer zu beweisen ist. Gleichzeitig ist aber eindeutig belegt, dass Fluorchinolone genau definierte Schädigungen hervorrufen. Hier muss eine gesetzliche Umkehr hin zur Stärkung

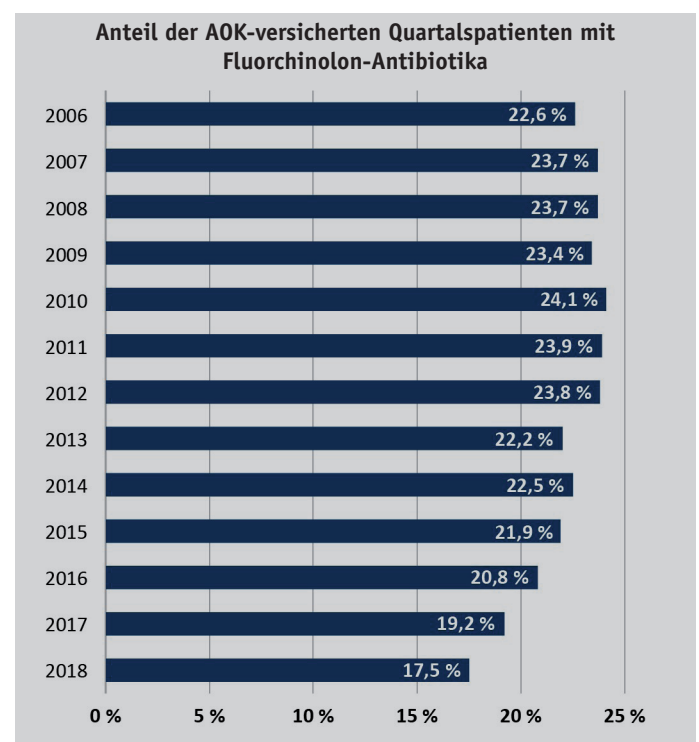


Abb. 3: Anteil der AOK-versicherten Quartalspatienten mit Fluorchinolone-Antibiotika (ATC-Code J01MA) an allen AOK-versicherten Quartalspatienten mit Antibiotika (ATC-Code J01) in den Jahren 2006 bis 2018. Quelle: Routinedaten aller AOK-Versicherten der Jahre 2006 bis 2018 im WiDo

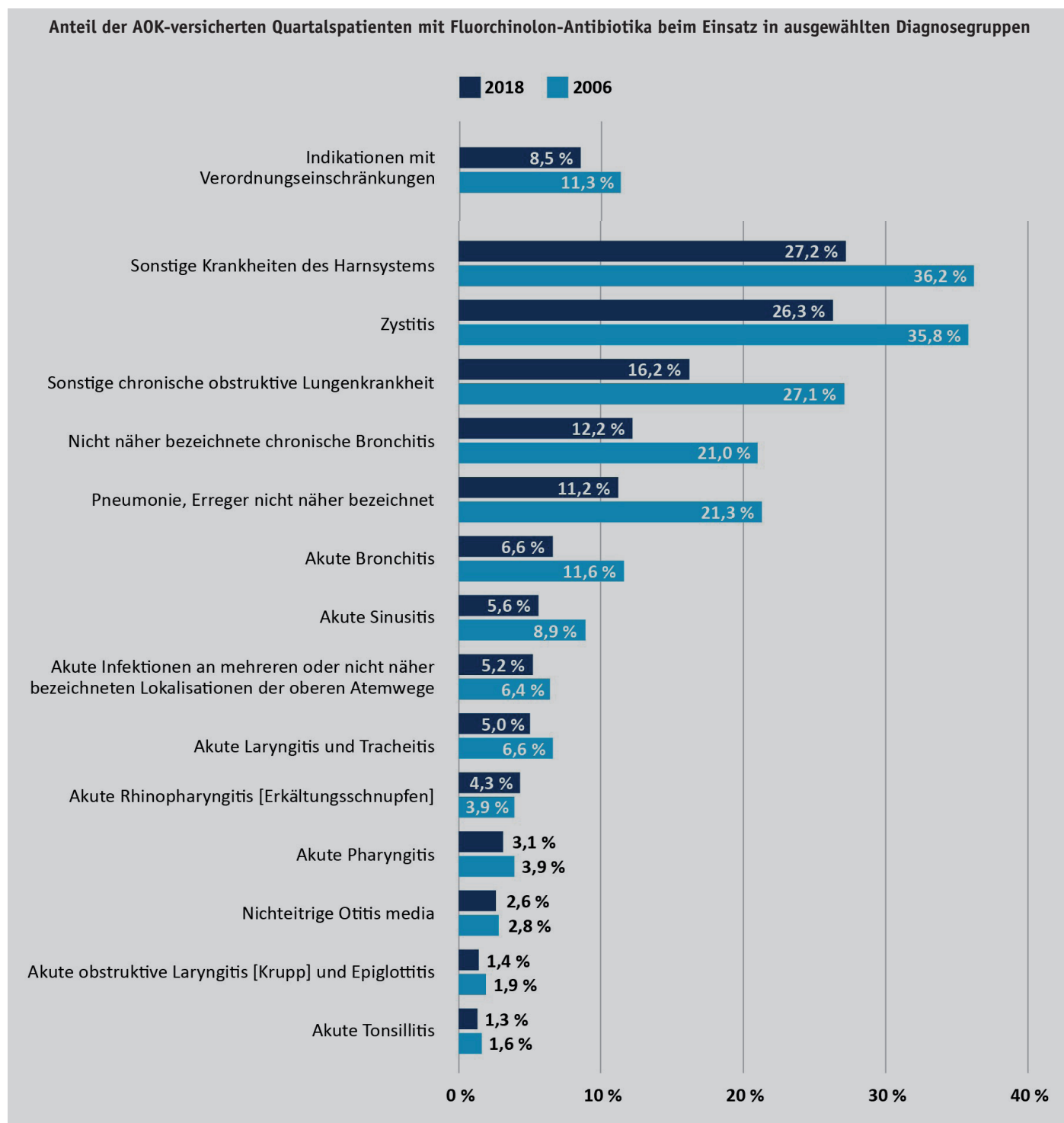


Abb. 4: Anteil der AOK-versicherten Quartalspatienten mit Fluorchinolon-Antibiotika (ATC-Code J01MA) an allen AOK-versicherten Quartalspatienten mit Antibiotika (ATC-Code J01) beim Einsatz in ausgewählten Diagnosegruppen in den Jahren 2006 und 2018. Quelle: Routinedaten aller AOK-Versicherten der Jahre 2006 und 2018 im WiDo.

von Patientenrechten stattfinden, auch um zu erreichen, dass die pharmazeutischen Hersteller eine vorausschauende Risikoeinschätzung vornehmen. Diese würden bei Hinweisen auf toxische Nebenwirkungen dann frühzeitiger mit einem Marktrückruf oder einer Anpassung in den Fachinformationen reagieren. Ansonsten müssten sie Klagen mit hohen finanziellen Schadenersatzansprüchen befürchten. So könnten erste Verdachtsmomente über Risiken von Arzneimitteln deutlich schneller in der Praxis ankommen und die Patientensicherheit erhöhen.

Es bleibt nunmehr abzuwarten, wie sich der zuletzt noch immer hohe Anteil der umstrittenen Fluorchinolone nach dem Warnhinweis des BfArM in der Ordnungspraxis entwickeln wird. Angesichts der zahlreichen Informationen, wie beispielsweise auch der mehr als 40 Rote-Hand-Briefe zu verschiedenen Arzneimitteln im Jahr 2018, besteht die Gefahr, dass einzelne Informationen bei der individuellen Verordnung unberücksichtigt bleiben. So könnte es dazu kommen, dass Fluorchinolone weiter bei Indikationen eingesetzt werden, die sich angesichts des aktuellen Erkenntnisstandes

inzwischen verbieten. In Zeiten der Digitalisierung sollten die verordnenden Ärzte noch besser unterstützt werden. Ein Lösungsansatz ist die verbindliche Dokumentation einer verordnungsauslösenden Diagnose auf dem Rezeptblatt. Konkret kann dann die Praxissoftware dem Arzt helfen, Arzneimittel ausschließlich bei Indikationen mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis einzusetzen. Werden zusätzlich den einzelnen Arzneimitteln Rote-Hand-Briefe direkt passend zugeordnet, könnten digitale Systeme zielgenau für eine noch bessere Arzneimittelversorgung der Patienten genutzt werden. <<

Literatur

- arznei-telegramm (2019) Gyrasehemmer: Risikoreiche Verordnungen. *arznei-telegramm* 50 (6): 56.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2017) Information über die Einleitung eines europäischen Risikobewertungsverfahrens nach Art. 31 der RL 2001/83/EG für Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone und Chinolone. 10. Februar 2017.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2019): Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen. 8. April 2019.
- European Medicine Agency (EMA) (2019): Aussetzung bzw. Einschränkungen in der Anwendung von Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika aufgrund von die Lebensqualität beeinträchtigenden und möglicherweise dauerhaften Nebenwirkungen, EMA/175398/2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_de.pdf
- Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A (Hrsg.) (2019) Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben. Stand: Mai 2019. <https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-klassifikation>
- Gorelik E, Masarva R, Perlman A, Rotshild V, Abbasi M, Muszkat M, Matok I (2018) Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis und Network Metaanalysis. *Drug Saf* 42: 529–538.
- Morales DR, Slattery J, Pacurariu A, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X (2019) Relative and Absolute Risk of Tendon Rupture with Fluoroquinolone and Concomitant Fluoroquinolone/Corticosteroid Therapy: Population-Based Nested Case-Control Study. *Clin Drug Investig* 39: 205–213.
- Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) (2016) Health at a Glance: Europe 2016: State of Health in the EU Cycle: Second-line antibiotics (quinolones and cephalosporins) as a proportion of all antibiotics prescribed in primary care, 2014 DOI:https://dx.doi.org/10.1787/health_glance_eur-2016-graph24-en.
- Pasternak B, Inghammar M, Svanström H (2018) Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 360: k678.
- Persson R, Jick S (2019) Clinical implications of the association between fluoroquinolones and tendon rupture: The magnitude of the effect with and without corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol* 85: 949–959.
- Tandan M, Cormican M, Vellinga A (2018) Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 52: 529–540

Fluoroquinolone Antibiotics: High-Risk Prescriptions in Germany

In 2018, about five percent of SHI insurees were prescribed a fluoroquinolone antibiotic. This makes them one of the most frequently prescribed antibiotics in Germany, although there is an increased risk of unusually serious side effects, which sometimes are irreversible. Some of the additional risks of these drugs, which are classified as reserve antibiotics, can be extrapolated on the basis of study results. An estimated 3.3 million patients were treated with fluoroquinolones in Germany in 2018 within the scope of 3.5 million therapies. It can be assumed that more than 40,000 of these patients were affected by side effects such as damage to the nervous system or the aorta or a tendon rupture and that 140 deaths occurred. These figures are particularly alarming because for many diseases effective and less risky antibiotics are available or the use of antibiotics can be completely avoided. Moreover, pharmaceutical manufacturers have been aware of the dangers for years. A special evaluation of the current data of all AOK patients treated with fluorquinolones shows that in the year 2018 8.5 percent of them have one of the now officially restricted diagnoses. Compared to the evaluations for the year 2006, this is a significant decrease. Nevertheless, in view of the current state of knowledge and resulting recommendations, it is desirable that fluoroquinolones be prescribed as the last therapeutic option for these diagnoses.

Keywords

Antibiotics, fluoroquinolones, side effects, drug prescriptions

Autorenerklärung

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Zitationshinweis

Schröder et al.: „Fluorchinolon-Antibiotika: Risikoreiche Verordnungen in Deutschland“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (02/20), S. 49-55, doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2213

Dipl.-Soz. Helmut Schröder

ist stellvertretender Geschäftsführer des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) und dort insbesondere mit den Forschungsthemen Arzneimittel, Heilmittel und Betriebliche Gesundheitsförderung beschäftigt.

Kontakt: Helmut.Schroeder@wido.bv.aok.de



Dr. rer. nat. Anette Zawinell

ist wissenschaftliche Mitarbeiterin des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) und Fachapothekerin für Arzneimittelinformation. Arzneimittelklassifikationen sowie Arzneimittelverordnungsanalysen gehören zu ihren Schwerpunkten.

Kontakt: Anette.Zawinell@wido.bv.aok.de



Dr. rer. medic. Katja Niepraschk-von Dollen

ist wissenschaftliche Mitarbeiterin des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) und befasst sich mit Arzneimittelklassifikationen sowie der Analyse von Arzneimittelverordnungen.

Kontakt: Katja.Niepraschk-vonDollen@wido.bv.aok.de



Dr. rer. nat. Carsten Telschow

leitet im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) den Forschungsbereich Arzneimittel und beschäftigt sich hauptsächlich mit Einflüssen auf und Entwicklungen im Verordnungsgeschehen im GKV-Markt.

Kontakt: Carsten.Telschow@wido.bv.aok.de



Jonas Lohmüller MA

ist wissenschaftlicher Mitarbeiter des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) und befasst sich mit Markt- und Verordnungsanalysen im GKV-Arzneimittelmarkt.

Kontakt: Jonas.Lohmueller@wido.bv.aok.de

