

# Riziko aortopatie pri liečbe fluorochinolónovými antibiotikami

Autor:



doc. MUDr. Mária Rašiová, PhD.

Angiologická klinika LF UPJŠ a VÚSCH a.s. Košice; IV. interná klinika UN L. Pasteura, Košice

Fluorochinolónové antibiotiká majú potenciál poškodzovať štruktúru extracelulárneho matrixu, čo sa môže podieľať na zvýšenom riziku aneuryzmy, disekcie a ruptúry aorty. U rizikových pacientov a u pacientov s preexistujúcim ochorením aorty je vhodné uprednostniť iné alternatívy antibiotickej terapie.

Fluorochinolónové antibiotiká (FCH) sa vyznačujú priaznivými farmakokinetickými vlastnosťami spojenými s dobrou tkanivovou penetráciou a s ľahkým intracelulárnym prenikaním. V posledných rokoch pribúdajú štúdie a metaanalýzy, ktoré referujú o asociácii fluorochinolónovej liečby so zvýšeným rizikom aneuryzmy, disekcie a ruptúry aorty.

## Asociácia aortopatií s liečbou fluorochinolónovými antibiotikami

Na riziko poškodenia kolagénu a svalovošľachových štruktúr spojené s liečbou FCH Food and Drug Administration (FDA) upozorňovala už v roku 2016. V októbri 2018 Európska medicínska agentúra (EMA) odporúčala zmeniť produktové informácie pre systémovú a inhalačnú formu FCH s prihliadnutím na signály týkajúce sa zvýšeného rizika aortálnej aneuryzmy a disekcie. V decembri 2018 FDA vydala formálne varovanie upozorňujúce na riziko ruptúry a disekcie aorty asociované s liečbou FCH. Upozornenie FDA bolo založené na výsledkoch štyroch štúdií.

Epidemiologická štúdia Lee a kol. (2015) dokumentovala 2,4-násobne vyššie riziko hospitalizácie pre aortálnu aneuryzmu a/alebo disekciu v období 60 dní od iniciácie liečby FCH a 1,5-násobne vyššie riziko týchto udalostí 61 – 365 dní od začatia liečby FCH (1).

Retrospektívna švédská databázová štúdia Pasternaka a kol. sledovala skupiny pacientov liečených FCH alebo amoxicilínom 60 dní od jej zahájenia. Riziko hospitalizácie alebo smrti následkom aneuryzmy a/alebo disekcie aorty bolo v skupine pacientov liečených FCH vyššie o 66% v porovnaní s liečbou amoxicilínom, pričom najvyššie riziko sledovaných udalostí sa prejavilo úvodných 10 dní

liečby. Medzi terapiou FCH a amoxicilínom bol rozdiel 82 prípadov aneurizmu a/alebo disekcie aorty na milión liečených pacientov a rozdiel sa prejavil hlavne vo výskyte aortálnych aneuryziem (2).

Kanadská retrospektívna databázová štúdia Danemana a kol. sledujúca pacientov starších ako 65 rokov dokumentovala 2,2-násobne vyššie riziko aneurizmu a/alebo disekcie a ruptúry aorty spojené s liečbou FCH v priebehu 30 dní od začatia terapie (3).

Lee a kol. (2018) analýzou taiwanskej národnej databázy demonštroval 2,7-násobne vyššie riziko aneurizmu a/alebo disekcie aorty u pacientov liečených FCH v priebehu 60 dní od iniciácie terapie v porovnaní s ekvivalentnou dobou bez FCH liečby (4).

Na asociáciu aortopatie s liečbou FCH poukázali aj metaanalýzy. Najnovšia metaanalýza Dai a kol. zahŕňajúca 2 829 385 pacientov dokumentovala, že užívanie FCH v porovnaní s ich neužívaním alebo inou ATB liečbou bolo spojené s 2,2-násobne vyšším rizikom aneurizmu a/alebo disekcie aorty, pričom pre disekciu bolo riziko 2,1-násobne vyššie a pre aortálnu aneurizmu 1,7-násobne vyššie. Jedna sledovaná nežiadúca udalosť (aortálna aneurizma, ruptúra a/alebo disekcia) sa vyskytla pri liečbe 1301 ľudí (number need to harm – NNH=1301) (5). Výsledky tejto a predchádzajúcich metaanalýz sú znázornené v tabuľke 1. V podskupinových analýzach bolo riziko vyššie u žien v porovnaní s mužmi (1,9-násobne vyššie u žien vs. 1,6-násobne vyššie u mužov); vyššie u starších pacientov, a v porovnaní s liečbou kratšou ako 3 dni bola liečba 3 – 14 dní spojená s 1,7-násobne vyšším a liečba dlhšia ako 14 dní s 1,9-násobne vyšším rizikom aneurizmu a/alebo disekcie aorty (9). V priebehu prvých 10 dní od iniciácie liečby FCH sa vyskytlo 41% prípadov a v priebehu 20 dní od začatia terapie 55% prípadov aortálnej ruptúry (2). Medzi začatím terapie FCH a ruptúrou aorty bol v štúdií Danemana a kol. zaznamenaný 20-dňový medián (3).

Tabuľka 1. Metaanalýzy sledujúce asociáciu medzi liečbou fluorochinolónmi a výskytom aortopatie.

Autor/rok	Singh S a kol. (2017) (6)	Noman AT a kol. (2019) (7)	Yo X a kol. (2019) (8)	Rawla P a kol. (2019) (9)	Dai X a kol. (2020) (5)
Počet obser. štúdií	2	3	3	4	5
Počet účastníkov	1 893 537	2 613 713	2 613 713	2 616 139	2 829 385
OR/RR AA alebo AD	AA(OR 2,25; 95%CI 2,03-2,49) AD(OR 2,79; 95%CI 2,31-3,37)	AA alebo AD (OR 2,04; 95% CI 1,67-2,48) AD(OR 2,25; 95%CI 1,42-3,56)	AA alebo AD (OR 2,20;95%CI 1,92-2,52)	AA alebo AD (RR 2,14; 95%CI 1,93-2,36)	AA alebo AD (OR 2,23; 95%CI 1,80-2,77) AD (OR 2,07; 95%CI 1,33-3,21) AA (OR 1,74; 95% CI 1,13-2,66)
NNH	618 (AA) u > 65 rokov	1376	Nereferované	Nereferované	1301

AA: aortálna aneurizma; AD: aortálna disekcia; OR: Odds ratio; RR: relatívne riziko; NNH: number need to harm

## Potenciálne mechanizmy vzniku aortopatií pri liečbe fluorochinolónovými antibiotikami

Exaktný biologický mechanizmus nepriaznivých účinkov FCH na tkanivo aorty nie je vysvetlený, avšak FCH pravdepodobne zvyšujú proteolýzu extracelulárneho matrixu. V in vitro štúdiách zvyšujúca sa koncentrácia FCH korelovala s vyšším stupňom aktivity matrix-metaloproteináz (MMP) a vyšším stupňom degradácie kolagénu, pričom FCH zvyšovali najmä aktivitu MMP-1, MMP-2 a MMP-13 (2).

Pozitívna asociácia bola potvrdená aj medzi dĺžkou terapie FCH a aktivitou MMP (10). V animálnych modeloch bola liečba FCH spojená s menším priemerom kolagénových vlákien a s fragmentáciou elastických vlákien (11,12). LeMaire a kol. dokumentoval častejší výskyt aneuryzmy a/alebo disekcie aorty v animálnych modeloch myší s preexistujúcim aortálnym poškodením liečených ciprofloxacínom (12). FCH taktiež tvoria komplexy s kalcium, magnéziom, alumíniom, ktoré sú dôležité pre syntézu kolagénu I.

### Limitácie štúdií

Vyššie uvedené štúdie a metaanalýzy sú oprávnené kritizované pre súčasné sledovanie rôznych typov ochorení aorty. Aortálna aneuryzma je vo väčšine prípadov chronické asymptomatické postupne progredujúce ochorenie prebiehajúce roky až desaťročia na rozdiel od aortálnej disekcie a ruptúry, ktoré sú akútnou klinickou udalosťou. Časť ochorení (napr. aneuryzma abdominálnej aorty) mohla byť diagnostikovaná aj v dôsledku častejších vyšetrení abdomenu pri gastrointestinálnych ťažkostiach spojených s liečbou FCH. K limitáciám patrí heterogenita pacientov v štúdiách zahŕňajúcich aj pacientov s už preexistujúcim kolagénovým ochorením alebo s inými faktormi asociovanými so slabosťou steny aorty, nesledovanie adhérence pacientov k FCH terapii ako aj iné nedostatky typické pre retrospektívne štúdie. Definitívne potvrdenie kauzálnej asociácie medzi liečbou FCH a aneuryzmou a/alebo disekciou aorty si vyžaduje ďalšie štúdie, avšak podporiť tieto asociácie randomizovanou klinickou štúdiou bude problematické vzhľadom k zriedkavému výskytu týchto sledovaných udalostí.

### Liečba fluorochinolónovými antibiotikami v klinickej praxi

K pacientom s rizikom vzniku aortálnych komplikácií pri liečbe FCH patria pacienti s rodinnou anamnézou aortálnych ochorení, aortálnou aneuryzmou, disekciou aorty, Takayasuovou arteritídou, obrovskobunkovou arteritídou, Behcetovou chorobou, pacienti s genetickým ochorením postihujúcim artérie (napr. Marfanov syndróm, Ehlersov-Danlosov syndróm) a podľa FDA aj pacienti s artérovou hypertenziou, aterosklerózou a pacienti vyššieho veku. FCH by sa nemali používať pri liečbe nekomplikovaných infekcií (napr. cystitída, akútna exacerbácia chronickej bronchitídy), v kombinovanej liečbe s kortikosteroidmi a bezpečnejšie alternatívy antibiotickej liečby sa odporúčajú aj u pacientov s obličkovým ochorením a po orgánovej transplantácii. FCH však ostávajú naďalej dôležitou liečbou závažných, život ohrozujúcich infekcií (pneumónia, tuberkulóza, intraabdominálne infekcie, akútna bakteriálna prostatitída, závažné infekcie kože a podkožia, kostí,

kĺbov, vnútrobrušné infekcie, komplikované močové infekcie, infekcie u imunokompromitovaných pacientov, alebo infekcie bez efektívnej alternatívnej antibiologickej liečby). Aj pri týchto infekciách je dôležité individuálne posúdiť riziko infekcie, potenciálne riziko liečby a alternatívne možnosti antibiologickej terapie.

## Literatúra

1. Lee C, Lee MG, Chen Y, et al. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern Med.* 2015;175(11):1839–1847.
2. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018;360:k678.
3. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2015;5:e010077. doi:10.1136/bmjopen-2015-010077.
4. Lee CC, Lee MG, Hsieh R, et al. Oral Fluoroquinolone and the Risk of Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(12):1369-1378.
5. Dai, X., Yang, X., Ma, L., Tang G, Pan Y, Hu H. Relationship between fluoroquinolones and the risk of aortic diseases: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 49 (20). <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01354-y>
6. Singh S, Nautiyal A. Aortic Dissection and Aortic Aneurysms Associated with Fluoroquinolones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 2017;130(12):1449-1457.
7. Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, Ayinde H, Tleyjeh I, Lindower P et. al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2019;274:299-302.
8. Yu X, Jiang DS, Wang J, Wang R, Chen T, Wang K et al. Fluoroquinolone use and the risk of collagen-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2019;42:1025–33.
9. Rawla P, El Helou ML, Vellipuram AR. Fluoroquinolones and the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2019;17(1):3-10.
10. Corps AN, Harrall RL, Curry VA, Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP. Ciprofloxacin enhances the stimulation of matrix metalloproteinase 3 expression by interleukin-1beta in human tendon-derived cells. A potential mechanism of fluoroquinolone-induced tendinopathy. *Arthritis Rheum.* 2002;46(11):3034-3040.
11. Shakibaei M, Pfister K, Schwabe R, Vormann J, Stahlmann R. Ultrastructure of Achilles tendons of rats treated with ofloxacin and fed a normal or magnesium-deficient diet. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(2):261-266.
12. LeMaire SA, Zhang L, Luo W, et al. Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice. *JAMA Surg.* 2018;153(9):e181804.