

## Fluorochinolone: Entzündungen und Rupturen der Achillessehne

Seit Mitte der 90er Jahre ist bekannt, dass Fluorochinolone Sehnenschäden in Form von Entzündungen und Rupturen (Inzidenzraten: Tab. 1, dazu Daten des Spontanerfassungssystems Tab. 2) verursachen können. Präklinische in vitro- und in vivo-Untersuchungen fanden zytotoxische und antiproliferative Effekte als morphologische Korrelate für diese klinische Beobachtung. Nach den Ergebnissen dieser präklinischen sowie von epidemiologischen Studien ist das Risiko für Sehnenschäden unter den verschiedenen Mitgliedern der Fluorochinolon-Klasse allerdings ungleich verteilt. Nach einer retrospektiven Kohortenstudie betragen die Inzidenzraten für Sehnenerkrankungen 10/10.000 Verordnungen für Norfloxacin, 44/10.000 für Ciprofloxacin und 96/10.000 für Ofloxacin. Das relative Risiko (95 % KI) für eine Achillessehnenenerkrankung unter Einnahme von Fluorochinolonen betrug für alle Fluorochinolone zusammen 3.7 (0.93 - 15.4), für Ofloxacin jedoch 10.1 (2.2 - 46.0). Levofloxacin ist das chemische L-Isomer von Ofloxacin und diesem daher strukturell eng verwandt. Zu diesem erst seit kurzem auf dem Markt befindlichen Derivat liegen gehäufte Meldungen vor.

**Tabelle 1: Inzidenz von Sehnenerkrankungen, Ergebnisse einer Kohortenstudie (1)**

Wirkstoff	Präparatenamen	Inzidenzrate
Norfloxacin	Barazan®, Generika	10/10000
Ciprofloxacin	Ciprobay®, Generika	44/10 000
Ofloxacin	Tarivid®, Generika	96 /10 000

**Tabelle 2: Meldungen in der deutschen UAW-Datenbank von BfArM und AkdÄ**

Wirkstoff	Präparatename	Zahl der UAW-Meldungen	Prozentualer Anteil „Muskel- und Skelettsystem“**
Fluorochinolone (alle)		3632	14,6
Norfloxacin	Barazan® u.a.	198	11,1
Ofloxacin	Tarivid® u.a.	1107	12,9
Ciprofloxacin	Ciprobay® u.a.	872	10,2
Moxifloxacin	Avalox®	433	6,7**
Levofloxacin	Tavanic®	460	40,9**

\*Angabe, wieviel Prozent der spontan eingegangenen Meldungen sich auf das „Muskel- und Skelettsystem“ beziehen

\*\*Die Kohortenstudie (1) und die Recherche in der UAW-Datenbank (BfArM und AkdÄ) ergeben Ähnliches: Levofloxacin wird als Ursache von UAW am „Muskel- und Skelettsystem“ offenbar gegenüber den Fluorochinolonen allgemein und den älteren Fluorochinolonen im Besonderen sehr viel häufiger benannt. Moxifloxacin scheint nach derzeitigem Meldungs- und Kenntnisstand diesbezüglich weniger risikobehaftet zu sein.

### Berichte aus Spontanerfassungssystemen

Über Sehnenschäden in Zusammenhang mit der Anwendung von Levofloxacin wurde international (Stichtag 31.07.2001) in 1220 Fällen und in Deutschland in 115 Fällen (Stichtag 10.12.2001) berichtet. Es handelt sich dabei fast ausschließlich um Entzündungen und Rupturen der Achillessehne, wobei das Risiko mit zunehmendem Alter wächst. 67,7% der Meldungen betreffen Patienten über 60 Jahre. Tendinitis und Ruptur können beidseitig auftreten. Dabei kann es ohne Prodromalzeichen zur Ruptur kommen. In der Regel geht ihr aber eine längere Phase der Tendinitis voraus.

Das Risiko für Sehnenschäden unter Levofloxacin ist offenbar nicht dosisabhängig, denn jeweils 6,5 bzw. 11.1% der betroffenen Patienten hatten Dosierungen von weniger bzw. mehr als der üblichen mittleren Tagesdosis von 500 mg erhalten. Kortikosteroide stellen einen unabhängigen Risikofaktor für Sehnenschäden dar. Systemisch oder inhalativ verabreichte Steroide in der Komedikation erhöhen daher das Risiko zusätzlich. Sie trugen in etwa einem Drittel (35 %) der unter Levofloxacin gemeldeten Fälle zum Ereignis bei.

Entzündungen und Rupturen der Achillessehne können bereits innerhalb der ersten Stunden nach Beginn der Einnahme, aber auch erst mit einer Latenz von mehr als 4 Wochen nach Therapieende auftreten. Auch diese klinische Beobachtung findet ihr Korrelat in den Ergebnissen präklinischer Untersuchungen, wonach Fluorochinolon-induzierte Sehnenschäden über mehrere Monate persistieren können. Ohne den zeitlichen Zusammenhang aber wird der behandelnde Arzt nur in Ausnahmefällen dennoch einen Kausalzusammenhang mit der bereits abgeschlossenen Antibiose herstellen.

Die Fa. Aventis schreibt mit Datum 19.12.2001 an alle deutschen Ärzte, in Frankreich - nicht aber in Deutschland - sei ein unerwarteter Anstieg von Fallberichten erfolgt. Dies trifft auch nach unserer Datenbank zu. Dennoch verweisen wir auf die auffällig häufigen Meldungen, die das „Muskel- und Skelettsystem“ betreffen (s. Tab. 2).

### **Tendinitis und Ruptur der Achillessehne beim älteren Patienten**

Das bei Patienten nach dem 60. Lebensjahr erhöhte Risiko für Schäden an der Achillessehne vereint mehrere Negativaspekte in sich.

Die Achillessehne dürfte die für die Mobilität des Menschen wichtigste Sehne des Körpers sein. Viele ältere Patienten sind bereits durch andere Erkrankungen in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt. Entzündungen wie Ruptur der Achillessehne können aber nur durch vollständige Ruhigstellung der betroffenen Extremität behandelt werden. Diese völlige Immobilisation der betroffenen Extremität ist bereits bei einer Entzündung der Sehne zu empfehlen, da es sonst auch noch nach mehreren Wochen und trotz der Besserung der Beschwerden zu einer Ruptur der betroffenen Sehne kommen kann. Die empfohlene Immobilisationsdauer bei einer Achillessehnenruptur beträgt mindestens 8 Wochen. Die Immobilisation des älteren Menschen kann aber – neben den bekannten thromboembolischen Komplikationen - dazu führen, dass das vorherige Leistungsniveau nicht wieder erreicht wird. Zudem leben überdurchschnittlich viele Ältere (wieder) allein und sind darauf angewiesen, sich selbst versorgen zu können. In einigen Fällen wird von mehrmonatigen Rehabilitationsmaßnahmen bzw. von dauerhafter Gehbehinderung berichtet.

### **Schlussfolgerungen**

Beim älteren Patienten ist die Behandlung leichter bis mittelschwerer Infektionen mit Levofloxacin verbunden mit einem erhöhten Risiko für Entzündung und Ruptur der Achillessehne. Obwohl nicht häufig, hat diese unerwünschte Wirkung doch im Einzelfall für den Patienten schwerwiegende medizinische und soziale Konsequenzen, letztere bedingt durch den vorübergehenden oder dauerhaften Verlust der selbstständigen Versorgung. Auch die Folgekosten im Fall einer längeren Immobilisation bei Tendinitis bzw. der stationären und rehabilitativen Versorgung bei Achillessehnenruptur sind erheblich. Es empfiehlt sich, diese Aspekte in eine Therapieentscheidung einzubeziehen.

Bevor man Fluorochinolone alten Menschen verordnet, ist zu fragen, ob nicht ein erprobtes anderes Antibiotikum, z. B. bei Atemwegsinfektionen ein Makrolid, weniger risikoreich ist. Unbestritten ist allerdings die Überlegenheit der Fluorochinolone bei septischen Harnwegsinfekten und der Sigmadivertikulitis als typischen Infektionen älterer Menschen.

### **Fazit**

Das Risiko für ein- oder beidseitige Entzündung und/oder Ruptur der Achillessehne unter Fluorochinolonen ist insbesondere bei älteren Patienten erhöht. Die Symptomatik kann bereits während der ersten Stunden nach Behandlungsbeginn, aber auch erst mit mehrwöchiger Latenz nach Therapieende auftreten. Das Risiko steigt mit zunehmendem Alter sowie durch Kortikosteroide in der Komedikation an, ist aber nach heutigem Wissensstand nicht dosisabhängig.

Levofloxacin scheint mehr betroffen zu sein als andere Fluorochinolone. Die Therapie erfordert eine mehrwöchige Immobilisation mit allen denkbaren Konsequenzen. Fluorochinolone sollten insbesondere bei alten Menschen nur bei zwingenden Indikationen (z. B. schwere Harnwegsinfektion, Sigmadivertikulitis) gegeben werden. Für Atemwegsinfektionen stehen andere längerprobte, risikoärmere und billigere Antibiotika zur Verfügung.

Bei jedem Verdacht auf eine Tendinitis oder Ruptur der Achillessehne ist eine genaue Medikamentenanamnese erforderlich.

### **Literatur**

1. Fenwick SA et al.: Fluoroquinolone antibiotics have differential effects on human tendon cell metabolism. *Rheumatology* 2000; 39, Suppl 159.
2. Kashida Y, Kato M: Characterization of fluoroquinolone-induced Achilles tendon toxicity in rats: comparison of toxicities of 10 fluoroquinolones and effects of anti-inflammatory compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41, 11: 2389 – 2393.
3. Shakibaei M et al.: Quinolone-induced changes in Achilles tendons from rats persist for several months. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 S1, 49 Abstr: 130.
4. Simonin MA et al.: Pefloxacin-induced Achilles tendon toxicity in rodents: biochemical changes in proteoglycan synthesis and oxidative damage to collagen. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 867 – 872.
5. Van der Linden PD et al.: Fluoroquinolones and Achilles tendon rupture. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2000; 9: 132.
6. Van der Linden PD et al.: Fluoroquinolones and Achilles tendon disorders. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2000; 9: 124.
7. Wilton LV et al.: A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 277 – 284.

8. Steinbrück S: Achillessehnenrupturen im Sport - Epidemiologie, aktuelle Diagnostik, Therapie und Rehabilitation. Analyse von 791 Fällen. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 2000; 51, 5: 154 – 160.

**AkdÄ**