

Clindamycin- und andere arzneimittelinduzierte Ösophagitiden

Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) zählt zu den häufigsten Erkrankungen des Verdauungstraktes. In westlichen Industrieländern berichten 20–30 % der erwachsenen Bevölkerung über regelmäßige typische Symptome wie Sodbrennen, saures Aufstoßen oder das Empfinden, dass Magensäure bis in den Mundraum aufsteigt (1). Nur knapp ein Drittel dieser Betroffenen zeigt bei einer endoskopischen Untersuchung sichtbare Schleimhautveränderungen, die auf eine Entzündung oder einen Defekt des Epithels hinweisen (2).

Treten sogenannte Alarm-Symptome wie retrosternale Schmerzen, Odynophagie (schmerhaftes Schlucken) oder Dysphagie (Störungen beim Schlucken) auf, ist eine rasche und gezielte Diagnostik erforderlich. Zu den Faktoren, die eine Ösophagitis begünstigen, zählen eine geschwächte Refluxbarriere, eine erhöhte Magensäureproduktion, eine verminderte Widerstandsfähigkeit der Schleimhaut sowie Motilitätsstörungen der Speiseröhre. Die Therapie zielt vorrangig darauf ab, die Säurebelastung zu reduzieren und die Refluxbarriere wiederherzustellen.

Deutlich seltener treten Ösophagitiden durch Infektionen oder durch die Aufnahme irriterender Substanzen auf. Ein Beispiel dafür ist die Clindamycin-induzierte Ösophagitis, wie in den folgenden Fallberichten dargestellt:

Fall 1: Ein 27-jähriger männlicher Patient entwickelte innerhalb von 24 h nach oraler Einnahme von Clindamycin (600 mg p.o. für einen Achselhöhlenabszess) innerhalb von zwei Tagen Zeichen einer schweren Ösophagitis, die endoskopisch gesichert wurde. Entzündungswerte waren unauffällig. Nach Absetzen der oralen Therapie und Umstellung auf intravenöses Clindamycin sowie Gabe eines Protonenpumpenhemmers kam es zu einer raschen klinischen und endoskopischen Besserung. Der Patient erholte sich vollständig nach einem siebtägigen Verlauf, jedoch war ein Krankenhausaufenthalt erforderlich. Ein Zusammenhang mit der Clindamycin-Einnahme ist aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs wahrscheinlich.

Fall 2: Eine 36-jährige Patientin entwickelte nach oraler Einnahme von Clindamycin 300 mg Kapseln (dreimal täglich zur Behandlung einer Osteomyelitis) zunehmende Beschwerden in Form von starken retrosternalen Schmerzen. Diese Beschwerden traten nach der dritten Einnahme erstmals nachts auf und nahmen innerhalb von zwei Tagen stetig zu. Es wurde die Diagnose einer akuten Ösophagitis gestellt. Die Therapie wurde abgebrochen. Zur Schleimhautberuhigung wurde Bariumsulfat verabreicht. Darunter kam es zu einer raschen Besserung – die Patientin erholte sich vollständig ohne bleibende Schäden. Ein Zusammenhang mit der Clindamycin-Einnahme ist auch hier wahrscheinlich.

Die beiden Fallberichte illustrieren das Risiko Clindamycin-bedingter Schleimhautschädigungen der Speiseröhre. Um diese Beobachtungen einzuordnen, werden im Folgenden die pharmakologischen Eigenschaften von Clindamycin sowie die bekannten Nebenwirkungen und pathophysiologischen Mechanismen der Tabletten-Ösophagitis dargestellt.

Sauerbruch, T.

Sohns, F.

Literatur

- 1 Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology* 2020; 158(5): 250-61.e2. doi: 10.1053/j.gastro.20.19.12.014.
- 2 El-Serag HB. Epidemiology of non-erosive reflux disease. *Digestion* 2008; 78 Suppl 1:6-10. doi: 10.1159/000151249.

Clindamycin und Ösophagitis

Clindamycin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Lincosamide und wirkt vor allem gegen grampositive Kokken, Anaerobier, Chlamydien und Mykoplasmen. Es hemmt die bakterielle Proteinsynthese und wird meist als Hydrochlorid in Form von Kapseln oder Tabletten verabreicht. Zu den enthaltenen Hilfsstoffen zählen mikrokristalline Cellulose, D-Mannitol, Talkum, hochdisperse Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, ein polymethacrylatbasierter Überzug, Titandioxid und Macrogol 6000.

Zu den in der Fachinformation als häufigen genannten Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt gehören Schleimhautreizungen der Speiseröhre, Ösophagitis, Stomatitis, Durchfall, Bauchschmerzen und Erbrechen. Nach Marktzulassung wurden zudem Fälle von Ösophagusulzera dokumentiert. Solche arzneimittelinduzierten Schleimhautverletzungen werden als „*pill-induced esophagitis*“ oder Tabletten-Ösophagitis bezeichnet.

Eine Fallserie von Bestari et al. (3) beschreibt acht Patienten mit Clindamycin-induzierter Ösophagitis (darunter sechs Männer, Durchschnittsalter 59 Jahre), bei denen Odynophagie das führende Symptom war. Auch Dysphagie kann auftreten (4). Endoskopisch zeigten sich Erosionen oder mehrere lineare Ulzera im mittleren und distalen Abschnitt der Speiseröhre. Solche Fälle werden häufig als Einzelfallberichte in der Literatur beschrieben (5, 6). Darüber hinaus sind auch ulzeröse Laryngitiden nach Clindamycin-Einnahme bekannt (7). Verlässliche epidemiologische Daten zur Häufigkeit dieser Läsionen liegen jedoch nicht vor.

Durch Arzneimittel verursachte Schleimhautschädigungen der Speiseröhre lassen sich grob in zwei Kategorien einteilen: Erstens systemische Wirkungen – beispielsweise durch Kortikosteroide, Zytostatika oder immunmodulatorische Biologika, die insbesondere infektiöse Ösophagitiden (vor allem Candida-, seltener Herpes-Ösophagitis) begünstigen. Zweitens lokale Wirkungen durch direkte Reizung der Schleimhaut, wie sie bei der Tabletten-Ösophagitis, etwa auch durch Clindamycin, beobachtet werden. In diesem Beitrag liegt der Fokus auf der Tabletten-Ösophagitis.

Tabletten-Ösophagitis (pill-induced Esophagitis)

Das tatsächliche Auftreten der Tabletten-Ösophagitis dürfte unterschätzt werden. In einer retrospektiven Studie aus Pakistan ($n = 14.223$ Endoskopien) wurden bei 1533 Patienten Veränderungen der Speiseröhrenschleimhaut festgestellt, davon waren 92 Fälle (ca. 6 %) *pill-induced* (8). Am häufigsten waren Aspirin und nichtsteroidale Antiphlogistika die Auslöser, gefolgt von Tetrazyklinen (insbesondere bei Kindern) und Alendronat. Clindamycin war in zwei Fällen ursächlich.

Typische Veränderungen umfassen Erosionen, Ulzera (darunter sogenannte „kissing ulcers“, Abb. 1) und Blutungen, meist im mittleren und distalen Bereich der Speiseröhre (9, 10). Dort befinden sich anatomische Engstellen durch die Aorta oder das Herz beziehungsweise der untere Ösophagussphinkter, welche den Tablettentransport verzögern können (9).

³ Bestari MB, Agustanti N, Abdurachman SA. Clindamycin-Induced Esophageal Injury: Is It an Underdiagnosed Entity? Clin Med Insights Case Rep 2019; 12:1179547619884055. doi: 10.1177/179547619884055.

⁴ Rivera Vaquerizo PA, Santisteban López Y, Blasco Colmenarejo M, Vicente Gutiérrez M, García García V, Pérez-Flores R. Clindamycin-induced esophageal ulcer. Rev Esp Enferm Dig 2004; 96(2):143-5. doi: 10.4321/s1130-01082004000200008.

⁵ Sutton DR, Gosnold JK. Oesophageal ulceration due to clindamycin. Br Med J 1977; 1(6076):1598. doi: 10.1136/bmj.1.6076.1598-a.

⁶ Wagenvoort GH, van Mook WN, Boddeker AG. Clindamycin-induced esophageal ulceration. Endoscopy 2011; 43 Suppl 2 UCTN:E383. doi: 10.1055/s-0030-1256735.

⁷ Rutt AL, Wang CE. Reaction to Clindamycin Causing Laryngitis and Esophagitis. Ear Nose Throat J 2021; 100(6): 437-438. doi: 10.1177/0145561319875138.

⁸ Abid S, Mumtaz K, Jafri W, Hamid S, Abbas Z, Shah HA, Khan AH. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. Endoscopy 2005; 37(8):740-4. doi: 10.1055/s-2005-870129.

⁹ Kim JW, Kim BG, Kim SH, Kim W, Lee KL, Byeon SJ, Choi E, Chang MS. Histomorphological and Immunophenotypic Features of Pill-Induced Esophagitis. PLoS One 2015; 10(6):e0128110. doi: 10.1371/journal.pone.0128110.

¹⁰ Priyadarshi K, Panda S, Ranjan A, Yadav D, Nafe Z. Doxycycline-Associated Ulcerative Esophagitis: A Report of a Rare Case. Cureus 2024; 16(4):e58079. doi: 10.7759/cureus.58079.



Abbildung 1: Endoskopische Darstellung von gegenüberliegenden Ulzera im mittleren Ösophagus („kissing ulcers“), KI-generiert nach Kim et al. World J Gastroenterol 2014; 20(31):109949 (16).

Pathogenese, Histologie, Prävention, Häufigkeit

Die Ursachen der *pill-induced esophagitis* sind vielfältig und oft kombiniert. Patientenseitige Faktoren umfassen Motilitätsstörungen, eine bereits vorgeschädigte Schleimhaut, unzureichende Flüssigkeitsaufnahme beim Tablettenschlucken oder die Einnahme im Liegen. Arzneimittelbezogene Faktoren sind die galenische Form, Auflösungsgeschwindigkeit, Osmolalität, pH- Wert und die Art der Verkapselung (häufiger bei verkapselten Arzneimitteln). Zur Prävention sollten Tabletten grundsätzlich in aufrechter Haltung mit mindestens 100 ml Flüssigkeit eingenommen werden. Zudem sollte der Patient 10–15 Minuten nach der Einnahme nicht liegen (11–14).



Abbildung 2: Die Einnahme von Tabletten sollte grundsätzlich in aufrechter Haltung und mit mindestens 100 ml Flüssigkeit erfolgen.

11 Bailey RT Jr, Bonavina L, Nwakama PE, DeMeester TR, Cheng SC. Influence of dissolution rate and pH of oral medications on drug-induced esophageal injury. DICP 1990; 24(6):571-4. doi: 10.1177/106002809002400601.

12 Hey H, Jørgensen F, Sørensen K, Hasselbalch H, Wamberg T. Oesophageal transit of six commonly used tablets and capsules. Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 285(6356):1717-9. doi: 10.1136/bmj.285.6356.1717.

13 Jaspersen D. Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management. Drug Saf 2000; 22(3):237-49. doi: 10.2165/0000200022030-00007.

14 Zografos GN, Georgiadou D, Thomas D, Kaltsas G, Digalakis M. Drug-induced esophagitis. Dis Esophagus 2009; 22(8):633-7. doi: 10.1111/j.1442-2050.2009.00972.x.

Für Alendronat empfiehlt die Fachinformation ausdrücklich ein Nachtrinken von mindestens 200 ml Wasser. Allerdings zeigte eine Metaanalyse der kontrollierten Biphosphonat-Studien hinsichtlich gastrointestinaler Nebenwirkungen lediglich für die wöchentliche Alendronat-Einnahme eine geringe Zunahme des Ösophagitis-Risikos (15).

Histologisch lassen sich für die Tabletten-Ösophagitis typische, aber unspezifische Schleimhautveränderungen feststellen (9, 16, 17).

Eine ältere schwedische Studie schätzte die jährliche Inzidenz der Tabletten-Ösophagitis auf etwa vier Fälle pro 100.000 Einwohner (18). Prospektive Studien zu diesem Thema fehlen bislang.

Prognose

Die Prognose der Tabletten-Ösophagitis ist in der Regel günstig. Nach dem Absetzen des auslösenden Arzneimittels und einer symptomatischen Therapie, etwa durch Schleimhautschutz und Protonenpumpenhemmer, heilt die Läsion meist vollständig aus. Todesfälle sind extrem selten und wurden vor allem bei Einnahme von Kaliumchlorid-Tabletten beobachtet (13).

Fazit

Treten Symptome wie Odynophagie, retrosternale Schmerzen und Dysphagie auf, sollte auch an eine arzneimittelinduzierte Ösophagitis gedacht werden. Besonders gefährdet sind ältere Menschen und Kinder bei Einnahme reizender Arzneimittel wie Tetrazyklinen (19), NSAR und Antibiotika – Clindamycin in dieser Kasuistik – sind häufig verantwortliche Arzneimittel (20). Eine Auflistung findet sich in der Arbeit von Jaspersen (13). Durch eine sachgerechte Einnahme mit ausreichender Flüssigkeitsmenge und das Vermeiden der Rückenlage unmittelbar nach der Einnahme lässt sich das Risiko für eine Tabletten-Ösophagitis deutlich senken.

Interessenkonflikte

Die Autorin und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

- 15** Dörnötör ZR, Vörhendi N, Hanák L, Hegyi P, Kiss S, Csiki E, Szakó L, Párnuczky A, Erőss B. Oral Treatment With Bisphosphonates of Osteoporosis Does Not Increase the Risk of Severe Gastrointestinal Side Effects: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:573976. doi: 10.3389/fendo.2020.573976.

- 16** Kim SH, Jeong JB, Kim JW, Koh SJ, Kim BG, Lee KL, Chang MS, Im JP, Kang HW, Shin CM. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(31):10949. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10994.

- 17** Medlicott SAC, Schell A, Medlicott JG, Adams F, Trpkov K. Doxycycline-induced spongiotic oesophagitis is associated with eosinophilic vascular degeneration. *Histopathology* 2020; 77(4):684-686. doi: 10.1111/his.14177.

- 18** Kikendall JW, Friedman AC, Oyewole MA, Fleischer D, Johnson LF. Pill-induced esophageal injury. Case reports and review of the medical literature. *Dig Dis Sci* 1983; 28(2):174-82. doi: 10.1007/BF01315148.

- 19** Hu SW, Chen AC, Wu SF. Drug-Induced Esophageal Ulcer in Adolescent Population: Experience at a Single Medical Center in Central Taiwan. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(12):1286. doi: 10.3390/medicina57121286.

- 20** Ide S, Ishikane M, Ohmagari N. Antimicrobials-induced esophageal ulcer. *IDCases* 2021; 24:e01128. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01128.

Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch

Friederike Sohns