



## CC4 - CharitéCentrum 4 für Therapieforschung

CHARITÉ CAMPUS MITTE

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

"Alle Ding sind Gift und nichts ohn Gift.  
Allein die Dosis macht, das ein Ding kein Gift ist."  
Paracelsus, 1538

... > Arbeitsgruppe Prof. Dr. Ralf Stahlmann > deutsch > Projekte > Chinolon-induzierte Schäden von Bindegewebsstrukturen (Arthropathien, Tendopathien)

### ^ Projekte

- Chinolon-induzierte Schäden von Bindegewebsstrukturen (Arthropathien, Tendopathien)
- Inhaltsverzeichnis

## CHINOLON-INDUZIERTE SCHÄDEN VON BINDEGEWEBSSTRUKTUREN (ARTHROPATHIEN, TENDOPATHIEN)

Arzneimittel - und Reproduktionstoxikologie

### I. ARTHROPATHIEN

Die antibakteriell wirksamen Chinolone induzieren Gelenkschäden bei juvenilen Tieren in relativ niedriger Dosis; Chinolone sind deshalb kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen sowie bei schwangeren und stillenden Frauen.

Ein begrenzter Einsatz der Präparate in der Pädiatrie wird dennoch immer wieder gefordert und ist bei einigen wohl definierten Indikationen sicherlich vertretbar (z.B. Behandlung von Infektionen durch *P. aeruginosa* bei Mukoviszidose-Patienten mit Ciprofloxacin).

Die bisherigen Beobachtungen beim Menschen geben keine eindeutige Antwort auf die Frage nach der Höhe des Risikos durch eine Chinolontherapie. Sicherlich bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Fluorchinolonen hinsichtlich des arthropathogenen Risikos bei therapeutischer Dosierung.

Die verschiedenen Chinolone unterscheiden sich vor allem durch ihr antibakterielles Spektrum; zu den wichtigsten Fluorchinolonen zählen derzeit:

Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin

Wir konnten durch tierexperimentelle Studien zeigen, dass

1. durch die Gabe eines Magnesiummangelfutters bei juvenilen Ratten Schädigungen des Gelenkknorpels verursacht werden, die von Chinolon-verursachten Schäden nicht unterschieden werden können [ [Stahlmann et al., Antimicrob. Agents Chemother. 39: 2013-2018, 1995](#) ]
2. durch eine Magnesiumsubstitution die Schädigung des Knorpels durch Fluorchinolone bei der Ratte verhindert werden kann [ [Pfister et al. 2007](#) ]
3. die Behandlung eines Tieres mit subtoxischen Dosierungen eines Chinolons Schäden verursacht, wenn gleichzeitig ein geringgradiger Magnesiummangel vorliegt [ [Lozo et al., Antimicrob. Agents Chemother. 46: 1755-1759, 2002](#) ]
4. nach Gabe eines Fluorchinolons Konzentrationen im Knorpel erreicht werden, die höher sind als die entsprechenden Konzentrationen im Plasma zum gleichen Zeitpunkt [Schwabe

◀ Zurück

Weiter ▶



WHO  
Collaborating Centre  
for Reproductive Toxicology



Netzwerk  
Gesundheitsforschung

### WEITERBILDUNG

Hier ▶ finden Sie  
Informationen zum  
DGPT-Weiterbildungskurs  
Fremdstoffallergie/  
Immuntoxikologie 2012

Hier ▶ finden Sie  
Informationen zum  
DGPT-Weiterbildungskurs  
Reproduktionstoxikologie  
2012

### AUSSCHREIBUNGEN

Hier ▶ finden Sie  
Informationen zur Vergabe  
von Doktorarbeiten

### UNSER INTRANET

Zugang ▶ nur für  
Mitarbeiter des Institutes

- Impressum -  
WWW-Verantwortlicher:  
[Harald Weinrich](#)

Haftungsausschluß für  
externe Links: Diese  
Webseite kann externe Links  
(nicht Bestandteil der  
Domäne [www.charite.de](#))  
enthalten. Hierfür  
übernimmt die Charité  
keinerlei redaktionelle oder  
inhaltliche Verantwortung.

Letzte Änderung:  
29. Dezember 2011,  
9:18:08.

et al., *Drugs* 58 (Suppl 2): 385-387, 1999; [Kastner et al., Arch Toxicol 78: 61-67, 2004](#)]

## II. TENDOPATHIEN

Derzeit werden die Mechanismen und Risikofaktoren der Chinolon-induzierten Tendopathien sowohl durch tierexperimentelle Studien als auch in **in vitro** Versuchen untersucht.

Wahrscheinlich können alle bekannten Fluorchinolone zu Schäden der Achillessehne führen, jedoch handelt es sich um eine seltene Nebenwirkung. Unter dem Aspekt der Arzneimittelsicherheit ist es von besonderer Bedeutung, dass offenbar nach der Behandlung mit einem Chinolon ein Zeitraum von mehreren Monaten vergehen kann, bis es – eventuell durch Einwirkung zusätzlicher Faktoren – zu einer Tendinitis oder Ruptur kommen kann. Es ist unter diesen Bedingungen sehr schwierig, den Kausalzusammenhang zwischen Arzneimittelexposition und Nebenwirkung eindeutig zu belegen. Angesichts dieser Tatsache kommt der systematischen Bearbeitung des Effektes in Tiermodellen eine besondere Bedeutung zu.

Wir konnten durch elektronenmikroskopische Untersuchungen in Kooperation der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M. Shakibaei (Inst. f. Anatomie, Uni München) zeigen, dass

1. die Sehnen juveniler Ratten empfindlicher reagieren als diejenigen von adulten Tieren
  2. ein gleichzeitig bestehender Magnesiummangel das Ausmaß der Schäden erhöht
  3. die elektronenmikroskopisch nachweisbaren Veränderungen über mehrere Monate persistieren
- [Shakibaei et al., Antimicrob Agents Chemother 44: 261-266, 2000](#);
  - [Shakibaei und Stahlmann, Arch Toxicol 77: 521-526, 2003](#)]

Zu den derzeitigen Arbeitsschwerpunkten zählen:

1. die genaue biochemische Charakterisierung der Veränderungen durch Immunoblotting und andere Verfahren
2. der Vergleich verschiedener Chinolone hinsichtlich ihres tendotoxischen Potentials
3. Untersuchung der Wirkungen in Kombination mit anderen Substanzen, wie z.B. Glukokortikoide. [[Sendzik et al., 2010 Int J Antimicrob Agents](#)]
4. Erkennung von Risikofaktoren, wie. z.B. chronische Nierenerkrankungen und Entwicklung von Möglichkeiten, die Effekte bei besonders gefährdeten Patienten zu verhindern [[Sendzik et al., 2005 Toxicology](#)].

## RELEVANTE PUBLIKATIONEN UNSERER ARBEITSGRUPPE ZU DIESEM THEMA [PUBMED]