

Sehnenruptur nach Chinolonbehandlung

Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Tendopathien als Folge einer Therapie mit Chinolonen, wie Levofloxacin oder Ciprofloxacin, sind eine relativ seltene aber ernstzunehmende unerwünschte Wirkung. Obwohl die toxischen Effekte der Chinolone auf Bindegewebsstrukturen mittlerweile den meisten Ärzten bekannt sind, werden die Folgen dieser Nebenwirkungen immer noch unterschätzt. Die Ruptur einer Achillessehne stellt für den betroffenen Patienten eine erhebliche Beeinträchtigung dar und ist in der Regel mit einer monatelangen Arbeitsunfähigkeit verbunden.

Ein Fallbericht aus den USA

Bemerkenswert ist der Bericht über einen Patienten, dessen Tod von den Autoren der Publikation in einen unmittelbaren Zusammenhang mit einer beidseitigen Achillessehnenruptur gestellt wird.¹ Mit 91 Jahren war der Farmer aus dem Mittleren Westen der USA noch rüstig, versorgte sich selbst und fuhr regelmäßig mit seinem Traktor. Als eine Bronchitis diagnostiziert wurde, verschrieben ihm die behandelnden Ärzte Levofloxacin. Das Arzneimittel wurde in einer Dosierung von einmal täglich 500 mg genommen. Eine Dosisreduktion angesichts des hohen Lebensalters wurde nicht vorgenommen. Da die geschätzte Kreatininclearance des Patienten nur bei 32 ml/min lag, wäre eine niedrigere Dosierung des ausschließlich renal eliminierten Chinolons angezeigt gewesen. Bereits während der ersten Tage der antibakteriellen Therapie klagte der Mann über Beschwerden im Bereich der beiden Achillessehnen. Am Tag 7 der Therapie traten erhebliche Schmerzen in beiden Fersen auf, als der Patient von seinem Traktor stieg. Bei der Untersuchung in der Aufnahmestation einer Klinik fiel zunächst eine leichte Schwellung beider Achillessehnen auf, die genauere Untersuchung bestätigte die Diagnose einer beidseitigen Achillessehnenruptur.

Die mit der anschließenden orthopädischen Versorgung verbundene Mobilitätseinschränkung wurde als Ursache für die zunehmende depressive Verstimmung des Patienten angesehen. Einige Wochen nach dem Ereignis musste der Patient wegen einer Pneumonie erneut stationär aufgenommen werden. Er verstarb schließlich an den damit verbundenen Komplikationen, wie Herz- und Nierenversagen und Sepsis. Die Autoren dieses Fallberichtes vergleichen die Sehnenruptur des Patienten hinsichtlich der Auswirkungen mit einer Schenkelhalsfraktur bei betagten Patienten, die

bekanntlich bei einer erheblichen Zahl von Patienten indirekt zum Tode führt.^{1,2}

Ein rechtzeitiges Absetzen des Medikamentes beim Auftreten der ersten Beschwerden wäre in diesem Fall sinnvoll gewesen. Patienten sollten auf die Möglichkeiten von Tendopathien durch Chinolone hingewiesen werden. Ein sofortiges Absetzen des Chinolons ist bei Beginn einer entsprechenden Symptomatik dringend erforderlich.

Erhöhtes Risiko bei gleichzeitiger Behandlung mit Glukokortikoiden

Das hohe Lebensalter des beschriebenen Patienten stellt einen bekannten Risikofaktor für Chinolon-induzierte Sehnenrupturen dar. Die Nichtberücksichtigung der Nierenfunktionseinschränkung hat wohl ebenfalls zu dem Ereignis beigetragen. Ein weiterer bekannter Risikofaktor ist die gleichzeitige Behandlung mit Glukokortikoiden, die in etlichen anderen Fällen offenbar die toxische Wirkung der Chinolone auf die Sehnen verstärkt haben.

Untersuchungen mit Tendozyten *in vitro*

In aktuellen *in vitro* Untersuchungen an Sehnenzellen vom Menschen konnte gezeigt werden, dass bei Exposition der Zellen mit Ciprofloxacin oder Levofloxacin alleine oder in Kombination mit Dexamethason Veränderungen im Sinne einer Apoptose („programmierter Zelltod“) bereits bei therapeutisch relevanten Konzentrationen auftreten. Die zeit- und konzentrationsabhängigen Effekte ließen sich durch den Anstieg des Proteins „aktivierte Caspase-3“ nachweisen und konnten elektronenmikroskopisch bestätigt werden. Das Enzym Matrixmetalloproteinase 13 (MMP-13) nahm im Vergleich zu den Kontrollen um das 18-fache zu nach 4-tägiger Exposition der Zellen mit 10 mg Ciprofloxacin/l Medium. Nach Inkubation der Zellen mit einer Kombination aus Chinolon plus Dexamethason traten die Veränderungen rascher auf und waren in der Intensität verstärkt.³

1) Gottschalk AW, Bachman JW. Death following bilateral complete Achilles tendon rupture in a patient on fluoroquinolone therapy: a case report. *J Med Case Reports*. 2009;3:1 (open access)

2) Sendzik J et al. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33:194-200

3) Sendzik J et al. Synergistic effects of dexamethasone and quinolones on human-derived tendon cells. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 35: (in press)