

Ralf Stahlmann¹
Dietrich Höffler²

Unerwünschte Wirkungen und Risiken von Fluorchinolonen

Zusammenfassung

Unerwünschte Wirkungen treten bei einer Therapie mit Fluorchinolonen etwa ebenso häufig auf, wie bei einer Behandlung mit anderen, vergleichbaren Antiinfektiva. Fluorchinolone besitzen jedoch ein charakteristisches Profil von spezifischen unerwünschten Wirkungen und Toxizitätsrisiken. Bei den neurotoxischen und phototoxischen Wirkungen bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Vertretern dieser Arzneimittelgruppe. Die selten aufgetretenen kardiotoxischen und hepatotoxischen Wirkungen haben unlängst zur Marktrücknahme von zwei Fluorchinolonen geführt (Grepafloxacin, Trovafloxacin). Offenbar sind derartige Risiken bei der Behandlung mit anderen Fluorchinolonen geringer. Tendopathien (Tendinitis, Ruptur) sind relativ häufig nach Pefloxacin und Ofloxacin beobachtet

Zahlreiche neue Fluorchinolone sind in den vergangenen Jahren entwickelt worden. Neben den bereits länger bekannten Substanzen dieser Arzneimittelgruppe werden die neu entwickelten zunehmend zur Therapie bakterieller Infektionen eingesetzt. Angesichts der entstandenen Vielfalt der Chinolone ist zur Übersichtlichkeit vor kurzem von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) eine Einteilung in vier Gruppen vorgeschlagen worden (*Tabelle*). Die Fluorchinolone weisen insgesamt eine recht gute Verträglichkeit auf. Die Gesamthäufigkeit „unerwünschter Ereignisse“ war in den meisten Doppelblindstudien sehr ähnlich wie in den jeweiligen Vergleichsgruppen. Allerdings besitzen diese Antiinfektiva ein eigenes, charakteristisches Profil für unerwünschte Wirkungen, das bei der Nutzen-Risiko-Abwägung einer Chinolontherapie berücksichtigt werden muss (15, 28, 30).

Um fundierte Aussagen zum Risiko unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln machen zu können, sind verschiedene Informationsquellen wichtig: von den toxikologischen Daten über die Er-

worden. Die toxischen Wirkungen dieser Chemotherapeutika sind möglicherweise zum Teil durch ihre chelatbildenden Eigenschaften (zum Beispiel mit Magnesium) bedingt. Dadurch ergeben sich Ansatzpunkte, Risikofaktoren zu erkennen und gegebenenfalls die Verträglichkeit dieser wertvollen Arzneimittel zu optimieren.

Schlüsselwörter: Fluorchinolone, Toxizität, Magnesium, Achillessehne, Pädiatrie

Summary

Adverse Reactions and Risks of Fluoroquinolones

During fluoroquinolone therapy, adverse reactions occur at rates similar to those observed using comparable antimicrobial agents. However, fluoroquinolones exhibit a characteristic

profile of specific adverse reactions and toxicity risks. Regarding the neurotoxic and phototoxic effects, considerable differences exist between individual fluoroquinolones. The seldomly occurring cardiotoxic and hepatotoxic effects have recently led to withdrawal of two fluoroquinolones from the market (grepafloxacin, trovafloxacin). Obviously, such risks occur more rarely with other fluoroquinolones. Tendopathies (tendinitis, rupture) occur relatively often with pefloxacin and ofloxacin. Some of the toxic effects of these chemotherapeutic agents are possibly caused by their chelate-forming properties (e.g. with magnesium). This aspect opens chances to define risk factors and possibly to optimize tolerability of these valuable drugs.

gebnisse der klinischen Prüfung bis hin zu Beobachtungen nach der Zulassung („post marketing surveillance“). Wie zahlreiche Beispiele zeigen, kommt den Beobachtungen nach der Zulassung eine wichtige Rolle im Rahmen der Arzneimittelsicherheit zu. Sehr seltene – aber schwerwiegende – unerwünschte Wirkungen werden in der Regel während der klinischen Prüfung neuer Arzneimittel nicht erkannt, doch können solche Wirkungen dazu führen, dass ein Präparat vom Markt genommen wird oder nur eingeschränkt zur Therapie verfügbar ist. In der Gruppe der Fluorchinolone trifft dies auf die Substanzen Temafloxacin (Rücknahme im Jahr 1992), Sparfloxacin (eingeschränkte Indikation) sowie Trovafloxacin und Grepafloxacin zu. Die beiden zuletzt genannten Fluorchinolone wurden im Jahr 1999 vom Markt genommen, nachdem seltene schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bekannt geworden waren. Schließlich wur-

de vor kurzem auch die klinische Entwicklung eines weiteren Fluorchinolons (Clinafloxacin) weltweit gestoppt.

Key words: fluoroquinolone, toxicity, magnesium, achilles tendon, pediatrics

Diese Vorgänge haben zu einer gewissen Beunruhigung und der Überlegung geführt, ob Fluorchinolone insgesamt als „sichere“ Arzneimittel angesehen werden können und die entscheidende Frage aufgeworfen, ob auch bei einer Behandlung mit den zurzeit verfügbaren Chinolonen vergleichbare Risiken bestehen. Da die Vorgänge um Trovafloxacin und Grepafloxacin seit einigen Monaten im Mittelpunkt des Interesses stehen, sollen sie hier zunächst etwas genauer dargestellt werden.

Das im Juli 1998 in Europa zugelassene Trovan (Trovafloxacin/Alatrofloxacin) steht seit Juni 1999 in Europa nicht mehr zur Verfügung. Basis für diese Entscheidung waren etwa 140 Fälle von schwerwiegenden hepatischen Reaktionen, die mit der Einnahme von Trovan in Zusammenhang gebracht wurden (bei insgesamt etwa 2,5 Millio-

Marktrücknahme von zwei Fluorchinolonen

Das im Juli 1998 in Europa zugelassene Trovan (Trovafloxacin/Alatrofloxacin) steht seit Juni 1999 in Europa nicht mehr zur Verfügung. Basis für diese Entscheidung waren etwa 140 Fälle von schwerwiegenden hepatischen Reaktionen, die mit der Einnahme von Trovan in Zusammenhang gebracht wurden (bei insgesamt etwa 2,5 Millio-

¹ Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Abteilung Toxikologie (Direktor: Prof. Dr. med. Martin Paul) des Universitätsklinikums Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

² Medizinische Klinik III (Direktor: a. D. Prof. Dr. med. Dietrich Höffler) der Städtischen Kliniken, Darmstadt

nen Verschreibungen). Da die Leberreaktionen bei Patienten mit schwerwiegenden Grunderkrankungen auftraten und/oder mit Begleitmedikationen verbunden waren, ist der ursächliche Zusammenhang in den meisten Fällen schwer zu beurteilen. Ein leichter, vorübergehender Anstieg der Leberenzyme während der Therapie einer bakteriellen Infektion muss nicht arzneimittelbedingt, sondern kann auch durch die Erkrankung hervorgerufen sein. Bei Trovafloxacin wurde jedoch bereits in den toxikologischen Untersuchungen ein hepatotoxisches Potenzial erkannt: Die langfristige orale Verabreichung von zweimal täglich 25 mg/kg des Chinolons führte bei Hunden zu histologischen Veränderungen (vakuoläre Degeneration, Nekrosen, entzündliche Veränderungen) in der Leber. Die Veränderungen waren nach Absetzen der Substanz reversibel. Beim Menschen sind zwei unterschiedliche hepatotoxische Reaktionen bekannt: eine dosisabhängige Wirkung mit einem Anstieg der Leberenzyme, die bei 20 bis 30 Prozent der Patienten nach einer Behandlungsdauer von drei Wochen oder länger auftrat, sowie eine praktisch nicht voraussehbare Überempfindlichkeitsreaktion mit hepatischer Manifestation. Dabei handelte es sich um eine sehr seltene Wirkung, die bei der klinischen Prüfung an über 8 000 Patienten nicht beobachtet worden war (18).

Eine Verlängerung der QTc-Zeit im EKG wurde zuerst während der präklinischen, toxikologischen Untersuchungen bei Sparfloxacin erkannt. Das QT-Intervall wurde durch Sparfloxacin in einer klinischen Studie auch beim Menschen signifikant von 402 ± 27 auf 416 ± 28 msec verlängert; kardiale Symptome traten nicht auf. Nur bei 10 von 813 Patienten in Phase-3-Untersuchungen kam es zu einer deutlichen QT-Verlängerung auf > 500 msec (12).

Ähnliche Befunde wurden mit Grepafloxacin im Tierexperiment und beim Menschen erhoben. Beide Fluorchinolone besitzen darüber hinaus ein Potenzial für weitere Unverträglichkeitsreaktionen, die bei der Entscheidung für die Marktrücknahme des Grepafloxacins beziehungsweise die eingeschränkte Zulassung des Sparfloxacins wahrscheinlich eine begleitende Rolle gespielt haben.

Grepafloxacin verursacht vor allem bei höherer Dosierung relativ häufig gastrointestinale Reaktionen (Übelkeit, Erbrechen) und Sparfloxacin gehört zu einer Gruppe von Chinolonen, die ein besonderes Risiko für phototoxische Wirkungen aufweisen.

Eine wichtige Frage ist, ob die Wirkungen von Sparfloxacin und Grepaflo-

präklinischen Hinweise, dass sowohl bei Trovafloxacin als auch bei Sparfloxacin und Grepafloxacin ein vergleichsweise hohes Potenzial für hepatotoxische beziehungsweise kardiotoxische Wirkungen besteht, wurde ein besonderes Augenmerk auf entsprechende Wirkungen beim Menschen gelegt. Laut Fachinformationen für Zagam und Vaxar ist die

Tabelle		
Einteilung der Fluorchinolone in vier Gruppen (16).		
Gruppe	Freiname	Handelsname
Gruppe 1: Fluorchinolone, die fast nur bei Harnwegsinfektionen angewandt werden		
	Norfloxacin Pefloxacin*1	Barazan Peflacin
Gruppe 2: Fluorchinolone zur Anwendung bei verschiedenen Indikationen, Schwerpunkt im gramnegativen Bereich des Spektrums*2		
	Ciprofloxacin Ofloxacin Fleroxacin Enoxacin	Ciprobay Tarivid Quinodis Enoxor
Gruppe 3: Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger		
	Levofloxacin*3 Sparfloxacin*4 Grepafloxacin	Tavanic Zagam Vaxar*1
Gruppe 4: Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger sowie Anaerobier*5		
	Moxifloxacin Trovafloxacin*6	Avalox Trovan*6
<small>*1 Pefloxacin ist in Deutschland nur zur Einmaltherapie von Harnwegsinfektionen zugelassen. *2 Die antibakterielle Aktivität nimmt in der genannten Reihenfolge ab, Fleroxacin und Enoxacin weisen eine vergleichsweise ungünstige Nutzen-Risiko-Relation auf. *3 Levofloxacin ist ein Enantiomer des Racemates Ofloxacin; es könnte auch der Gruppe 2 zugerechnet werden. Da Levofloxacin gegenüber Ofloxacin aber in vitro über eine doppelt so hohe Aktivität verfügt und in höherer Dosierung empfohlen wird, kann Levofloxacin auch bei Pneumokokken-verursachten Infektionen angewandt werden. *4 Sparfloxacin ist nur für die Behandlung von Infektionen durch Penicillin-resistente Pneumokokken zugelassen. *5 Zahlreiche weitere Substanzen aus dieser Gruppe befinden sich derzeit in der klinischen Prüfung (zum Beispiel Gatifloxacin, Gemifloxacin). *6 seit 1999 nicht mehr im Handel.</small>		

xacin auf die Reizleitung im Herzen als „Klasseneffekt“ zu werten sind, oder ob dies einen speziellen Effekt dieser beiden Substanzen darstellt. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine vergleichende tierexperimentelle Studie mit Grepafloxacin und Ciprofloxacin beim narkotisierten Kaninchen: bei intravenöser Gabe war das Potenzial für Arrhythmien von Grepafloxacin etwa zehnfach höher als das von Ciprofloxacin (Glaxo-Wellcome 1996 [27]). Aufgrund dieser

Anwendung von Sparfloxacin oder Grepafloxacin bei Patienten mit QTc-Verlängerung und bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit bekannter QTc-verlängernder und/oder Torsade-Pointes-induzierender Wirkung nicht ratsam (zum Beispiel Chinin, Erythromycin, Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva und andere). Auch eine Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie prädisponieren für die Entstehung von Torsade de Pointes. Tierexperimentelle

Untersuchungen haben gezeigt, dass auch Moxifloxacin in einer Dosierung von 90 mg/kg beim Hund eine QTc-Verlängerung verursachen kann. Nach therapeutischen Dosierungen (circa 6 mg/kg) war der Effekt beim Menschen marginal und unterschied sich nicht von der Wirkung des zum Vergleich eingesetzten Clarithromycin. In der Fachinfor-

Fluorchinolonen. Im Vergleich zu anderen Antiinfektiva mit breitem antibakteriellen Spektrum (zum Beispiel Penicilline oder Cephalosporine) sind gastrointestinale Störungen nach Fluorchinolonen eher seltener; Fälle von pseudomembranöser Kolitis sind sogar nur sehr selten aufgetreten. Unklar bleibt in den meisten Fällen, inwieweit Störungen des

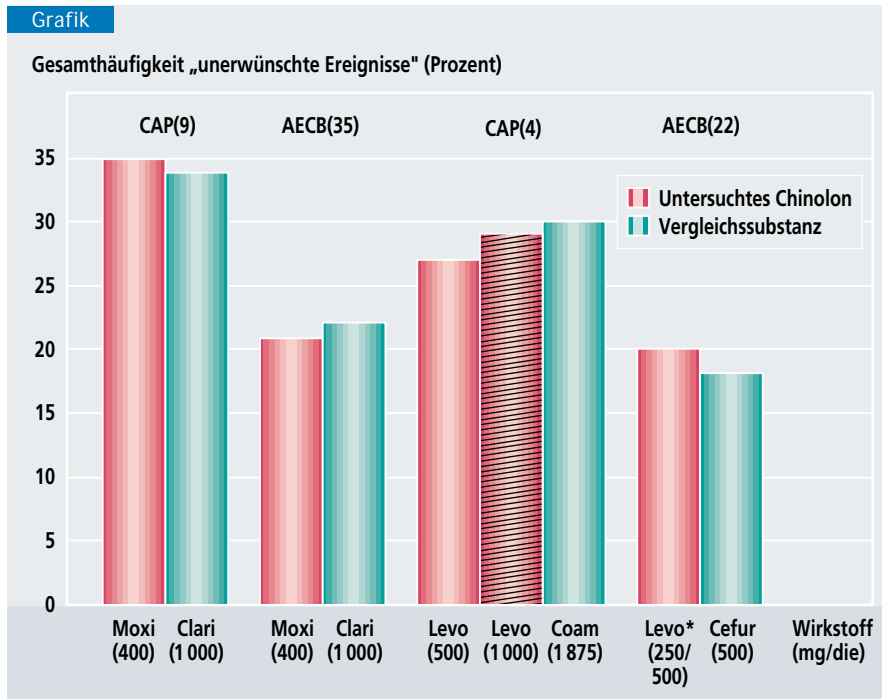
Studien mit Moxifloxacin und Levofloxacin bei ambulant erworbener Pneumonie und akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis sind in der *Grafik* dargestellt. Für ältere Chinolone, die zu Beginn der achtziger Jahre entwickelt wurden (zum Beispiel Ciprofloxacin), liegen derartige Studien kaum vor. Die Ergebnisse dürfen nur zwischen verschiedenen Gruppen aus einer Studie verglichen werden. Da die Rate „unerwünschter Ereignisse“ je nach Indikation und anderen Einflüssen variiert, sind direkte Vergleiche zwischen den Gruppen aus verschiedenen Studien nicht sinnvoll.

Wie die *Grafik* zeigt, waren die beiden Fluorchinolone etwa gleich gut verträglich wie Clarithromycin (9, 35), Cefuroximaxetil (22) beziehungsweise Coamoxiclav (4). Es ergaben sich bei einer Betrachtung der Gesamtrate unerwünschter Symptome, die vom Untersucher als „möglich“ oder „wahrscheinlich“ arzneimittelbedingt angesehen wurden, keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen.

ZNS-Reaktionen

Das Spektrum der ZNS-Störungen, die unter einer Chinolontherapie auftreten können, reicht von leichten Reaktionen, wie Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit oder Schlaflosigkeit, bis zu ernstesten Zwischenfällen. Diese sind selten (< 0,5 Prozent), doch wurden nach allen bekannten Fluorchinolonen psychotische Reaktionen mit Halluzinationen oder Depressionen sowie Krampfanfälle beschrieben (6).

Die große Gefahr bei diesen ZNS-Reaktionen liegt darin, dass sie verkannt werden können. Entwickelt nämlich ein schwerkranker Patient (und gerade solche erhalten zurecht Fluorchinolone) eine psychische Auffälligkeit, denkt der Kliniker eher an ein Delir oder Durchgangssyndrom. Wird die durch Fluorchinolone verursachte Nebenwirkung nicht diagnostiziert und das Medikament weiter gegeben, ist der Patient hoch gefährdet. Es gilt daher: Der Arzt, der Fluorchinolone verordnet, muss sich am besten täglich ein Bild vom psychischen Zustand seines Patienten verschaffen, zum



Verträglichkeit von Fluorchinolonen in Doppelblindstudien. Der Kausalzusammenhang zwischen der Gesamthäufigkeit der aufgetretenen „unerwünschten Ereignisse“ und der Einnahme des Medikaments wurde nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit geschätzt. Da sich die Studienbedingungen zum Teil erheblich unterscheiden, ist ein Vergleich der Daten nur zwischen den Gruppen aus einer Studie möglich. Aufgrund des Doppelblinddesigns der Studien kann davon ausgegangen werden, dass der „Fehler“ bei der Abschätzung des Kausalzusammenhangs in den Gruppen aus einer Studie etwa gleich ist. AECB, akute, bakterielle Exazerbation der chronischen Bronchitis; CAP, ambulant erworbene Pneumonie; Levo, Levofloxacin; Moxi, Moxifloxacin; Coam, Coamoxiclav; Cefur, Cefuroximaxetil; *Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen wird nicht getrennt für die beiden Dosierungen von Levofloxacin aufgeführt.

mation für Avalox (Moxifloxacin) wird jedoch darauf hingewiesen, dass eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Medikamenten, die zu Herzrhythmusstörungen führen können, nicht erfolgen soll.

Gastrointestinale Störungen

Gastrointestinale Störungen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe, gehören zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen während der Therapie mit antibakteriell wirksamen Arzneimitteln – dies gilt auch für eine Behandlung mit

oberen Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen) auch durch eine Wirkung der Chinolone auf das ZNS erklärt werden können.

Eine valide Quelle, um Aussagen über die Häufigkeit solcher Wirkungen bei einer Behandlung mit Fluorchinolonen im direkten Vergleich oder im Vergleich zu anderen Antiinfektiva machen zu können, stellen größere Doppelblindstudien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanzen dar. Solche Studien an insgesamt oft 400 bis 500 Patienten wurden in den vergangenen Jahren vermehrt durchgeführt und publiziert. Die Daten aus insgesamt vier derartigen

Beispiel durch ein Gespräch und durch Rückfrage bei den Pflegekräften.

Die ZNS-Wirkungen der Chinolone treten dosisabhängig auf. Dies wird zum Beispiel deutlich an den Ergebnissen einer Doppelblindstudie mit Fleroxacin. Sie wurde durchgeführt, um die geeignete therapeutische Dosierung dieser Substanz zu ermitteln. Die Teilnehmer wurden mit 400, 600 oder 800 mg Fleroxacin einmal täglich sieben Tage lang behandelt. Eine ausgeprägte Schlaflosigkeit wurde bei zwei von 26 (acht Prozent) der Patienten beobachtet, die mit 400 mg behandelt worden waren, jedoch bei mehr als der Hälfte der Patienten (16 von 26), die die höchste Dosis bekommen hatten. Aufgrund der erheblichen ZNS-Wirkungen kann Fleroxacin in höheren Dosierungen nicht verwendet werden (1). Da dieses Fluorchinolon darüber hinaus weitere Risiken beinhaltet (Phototoxizität), ist die Nutzen-Risiko-Relation insgesamt eher ungünstig. Folgerichtig wird es heute zur Therapie nur relativ selten angewandt.

Während der Therapie mit Trovafloxacin traten in einigen Studien Symptome wie Schwindel oder Benommenheit bei mehr als zehn Prozent der Patienten auf. Diese Symptome waren bei Frauen häufiger als bei Männern und wurden besonders bei Personen mit einem Lebensalter von < 45 Jahren beobachtet (33). Obwohl deutlich seltener, so muss doch auch bei der Behandlung mit anderen Fluorchinolonen prinzipiell mit derartigen Symptomen gerechnet werden.

Der Mechanismus der neurotoxischen Wirkungen der Chinolone ist nicht im Detail geklärt. Unklar ist auch, ob die sehr unterschiedlichen klinischen Manifestationen der neurotoxischen Wirkungen alle durch den gleichen Mechanismus verursacht werden, oder ob es mehrere Wege gibt, über die die Chinolone das ZNS beeinflussen.

Die Ergebnisse einiger Studien weisen darauf hin, dass Chinolone die Bindung von γ -Aminobuttersäure an entsprechende Rezeptoren hemmen. Darüber hinaus wurde das neurotoxische Potenzial von Fluorchinolonen durch Bestimmung der Feldpotenziale in der CA1-Region an Hippocampus-Schnittpräparaten aus dem Gehirn von Ratten untersucht. Dieser experimentelle Ansatz gestattet es, auch mechanistische

Aspekte, etwa den Einfluss verschiedener Elektrolytkonzentrationen zu untersuchen, denn ein charakteristisches Merkmal der Fluorchinolone ist ihre Fähigkeit, mit Magnesium oder anderen di- beziehungsweise trivalenten Kationen Chelatkomplexe zu bilden. Eine geringe Reduktion der Magnesiumkonzentration im Medium von 2 mmol/l auf 1,75 mmol/l potenzierte die Chinolonewirkungen in den Versuchen an Hippocampus-Präparaten deutlich (20).

Eine Beteiligung des NMDA-Rezeptors (NMDA, N-Methyl-D-Aspartat) an der Entstehung der exzitatorischen Wirkungen der Fluorchinolone kann vermutet werden, denn der Rezeptor wird durch Mg^{2+} -Ionen blockiert. Im Tierexperiment lassen sich Krampfanfälle durch Chinolone oder durch Magnesiummangel auslösen. In beiden Fällen können diese Wirkungen durch den NMDA-Antagonisten MK-801 antagonisiert werden (7, 17).

Hautreaktionen

Die phototoxischen Effekte der Chinolone lassen sich recht zuverlässig tierexperimentell und in In-vitro-Ansätzen an Zellkulturen untersuchen. Ein entsprechendes Potenzial hat in mehreren Fällen dazu geführt, dass die Entwicklung nicht fortgeführt wurde (zum Beispiel BAY 3118) oder die Indikationen eingeschränkt wurden. Der Mechanismus der Phototoxizität und die wesentlichen Beziehungen zwischen der chemischen Struktur der Chinolone und diesem Effekt sind mittlerweile recht gut bekannt. Besonders kritisch sind Derivate mit einer Fluor- oder Chlorsubstitution in Position 8 des Grundgerüsts, wie Fleroxacin, Lomefloxacin, Sparfloxacin und Clinafloxacin. Eine Substitution mit einer Methoxygruppe (zum Beispiel Moxifloxacin) reduziert dagegen das phototoxische Potenzial erheblich. Entscheidende Voraussetzung für die kutanen Reaktionen ist ein Zerfall der Chinolone mit Radikalbildung und Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies in der Haut bei Exposition gegenüber UV-Licht (8, 24).

Extrem photolabile Chinolone weisen neben der Phototoxizität ein photomutagenes und photokanzerogenes Po-

tenzial auf (2, 28). Obwohl die Bedeutung dieses experimentellen Befunds für den Menschen unklar ist und unter üblichen therapeutischen Bedingungen (relativ niedrige Dosis, kurze Therapiedauer, meist nur geringe UV-Exposition) wahrscheinlich nur ein geringes Risiko besteht, sollten Fluorchinolone, die in Position 8 mit Fluor oder Chlor substituiert sind, nur eingeschränkt angewandt werden. Auf jeden Fall sollen Patienten darauf hingewiesen werden, dass eine Sonnenlichtexposition während einer Chinolonthherapie zu vermeiden ist. Dies gilt selbstverständlich auch für andere Arten der UV-Lichtexposition, wie zum Beispiel in Solarien.

Wirkungen auf Bindegewebsstrukturen

Chinolone wirken bei juvenilen Versuchstieren toxisch auf den unreifen Gelenkknorpel. Da die erforderlichen Dosierungen, beziehungsweise die korrespondierenden Plasmaspiegel, relativ nahe an den therapeutischen Dosierungen (beziehungsweise Konzentrationen) liegen, ist aus den tierexperimentellen Befunden eine Kontraindikation für Kinder und Jugendliche abgeleitet worden (25, 30).

Offenbar verursachen Chinolone diese Schäden als Folge einer Chelatbildung mit Magnesiumionen im Knorpelgewebe. Entsprechende experimentelle Hinweise aus Versuchen mit juvenilen Ratten ergeben sich aus folgenden Ergebnissen:

- die Verabreichung eines Magnesiummangelfutters führt zu den gleichen Schäden wie die Behandlung mit einem Chinolon (26),
- zum Zeitpunkt der größten Empfindlichkeit gegenüber Chinolon-induzierten Schäden ist die Magnesiumkonzentration im Gelenkknorpel signifikant niedriger als zu anderen Zeiten (34),
- die Wirkungen eines durch Futter hervorgerufenen Magnesiummangels und die Gabe eines Chinolons zeigen synergistische Auswirkungen (21),
- durch zusätzliche Gabe von Magnesium lassen sich die durch Chinolone verursachten Knorpelschäden in ihrer Inzidenz und in ihrem Ausmaß reduzieren (31).

Die Erfahrungen beim Menschen hinsichtlich der arthropathogenen Wirkungen der Chinolone sind widersprüchlich. Bei Kindern und Jugendlichen besteht hinsichtlich der Wirkung von Ciprofloxacin kein ausgeprägtes Risiko für akute, klinisch erkennbare Gelenkschäden. Die Inzidenz von Arthralgien lag in entsprechenden Studien bei 1,5 Prozent, doch muss angenommen werden, dass in den meisten dieser Fälle eher die Erkrankung als das Arzneimittel als Ursache der Beschwerden angesehen werden muss (10).

Da sich Chinolone in ihrer Kinetik zum Teil erheblich unterscheiden und hinsichtlich des Mechanismus der Chondrotoxizität noch Unklarheiten bestehen, sollten die Erfahrungen mit Ciprofloxacin bei Mukoviszidose-Patienten nicht verallgemeinert werden im Sinne einer generellen „Anwendbarkeit von Fluorchinolonen bei juvenilen Patienten“. Es gibt durchaus klinische Hinweise, dass zumindest einige Chinolone (zum Beispiel Pefloxacin) in üblicher Dosierung auch beim Menschen zu Gelenksbeschwerden führen können. Aufgrund höherer Bioverfügbarkeit und längerer Halbwertszeit sind die AUC-Werte (und damit die Exposition gegenüber der Substanz) nach Gabe von Pefloxacin etwa fünffach höher als nach Einnahme von Ciprofloxacin (3, 19, 29).

Abgesehen von Gelenkschäden können Chinolone andere toxische Effekte an Bindegewebsstrukturen verursachen. Fälle von Tendinitis und Rupturen der Achillessehne sind nach Behandlung mit allen Chinolonen beschrieben worden. Auch hinsichtlich dieser unerwünschten Wirkung scheint bei der Behandlung mit Substanzen mit längerer Halbwertszeit, wie zum Beispiel Pefloxacin, Ofloxacin oder Levofloxacin, ein relativ hohes Risiko zu bestehen (5, 13, 14).

In einer umfangreichen Studie an insgesamt mehr als 10 000 Patienten aus Allgemeinpraxen in den Niederlanden konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Achillestendinitis nach Behandlung mit Ofloxacin ermittelt werden. Eine Tendinitis wurde bei vier von 418 mit Ofloxacin behandelten Patienten beobachtet, war jedoch nach Ciprofloxacin, Norfloxacin oder Antibiotika aus anderen Klassen seltener (32).

Neuere Fluorchinolone wie Levofloxacin oder Moxifloxacin wurden in dieser Untersuchung nicht erfasst.

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass auch die durch Chinolone induzierten Veränderungen in der Achillessehne bei einem gleichzeitig bestehenden Magnesiummangel stärker ausgeprägt waren (23).

Die Wirkungen der Chinolone auf Bindegewebsstrukturen werden also offenbar durch ihre Chelatkomplexbildende Eigenschaft mit Magnesium und/oder anderen mehrwertigen Kationen hervorgerufen. Es ist durchaus denkbar, dass auch andere unerwünschte Wirkungen (Kardiotoxizität, Neurotoxizität) zumindest teilweise durch einen Magnesium-antagonistischen Effekt der Chinolone hervorgerufen werden. Entsprechende klinische Untersuchungen sollten initiiert werden. Dabei könnte in folgender Weise vorgegangen werden: Zunächst sollte eine sorgfältige Untersuchung und gezielte Anamnese der Patienten stattfinden, die mit ausgeprägten unerwünschten Wirkungen auf Chinolone reagiert haben (dabei sollte zum Beispiel gezielt danach gefahndet werden, ob Störungen im Elektrolytstoffwechsel vorliegen). Falls es möglich ist, durch diesen Ansatz klare „Risikofaktoren“ zu definieren, könnten sich Studien unter Berücksichtigung der Zusammenhänge anschließen. Vor einer unkritischen und nicht überwachten „prophylaktischen“ Gabe von Magnesium oder anderen Präparaten, die di- oder trivalente Kationen enthalten, muss gewarnt werden, denn die Resorption aller Chinolone kann durch die gleichzeitige Gabe solcher Medikamente drastisch reduziert werden (bis zu > 90 Prozent), wie zahlreiche Interaktionsstudien mit Antazida gezeigt haben (11, 28).

■ Zitiert dieses Beitrags:

Dt Ärztebl 2000; 97: A 3022–3026 [Heft 45]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie –

Abteilung Toxikologie

Universitätsklinikum Benjamin Franklin

Freie Universität Berlin, Garystraße 5, 14195 Berlin

E-Mail: stahl@medizin.fu-berlin.de

Referiert

Omeprazol i. v. zur Prophylaxe von Rezidivblutungen

In den USA werden jährlich über 250 000 Patienten wegen einer oberen gastrointestinalen Blutung, meist aus einem peptischen Ulkus, stationär aufgenommen. Zur Blutstillung hat sich die endoskopische Therapie weitgehend durchgesetzt, in der vorliegenden Studie erfolgte eine Kombinationsbehandlung mit Suprarenin-Injektion und Thermokoagulation. In der prospektiven Studie an 240 Patienten wurde die Gabe von 80 mg Omeprazol als Bolus, gefolgt von 8 mg/h für 72 Stunden, mit einer Placebomedikation verglichen. Nach drei Tagen erhielten alle Patienten 20 mg Omeprazol für acht Wochen. Während der 30-tägigen Beobachtungszeit erfolgte in der Omeprazolgruppe eine Rezidivblutung in 6,7 Prozent, in der Placebogruppe in 22,5 Prozent. Die meisten Rezidivblutungen traten in den ersten drei Tagen auf. Drei Patienten in der Omeprazolgruppe und neun Patienten in der Placebogruppe mussten operiert werden. Fünf Patienten (4,2 Prozent) verstarben während der Beobachtungszeit in der Omeprazolgruppe sowie zwölf (zehn Prozent) in der Placebogruppe. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Hochdosis-Infusionstherapie mit Omeprazol nach endoskopischer Blutstillung das Risiko einer Rezidivblutung substantiell zu reduzieren vermag. w

Lau JYW, Sung JY, Lee KKC et al.: Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000; 343: 310–316.

Dr. Chung, Department of Surgery Chinese University of Hong Kong Prince of Wales Hospital, Shatin, Hong Kong, China.