

# AUGEN

## DIPLOPIE

### 1) Diplopie und Fluorchinolone.

Nach WHO-Kriterien ist eine Assoziation zwischen Fluorchinolonthherapie und Diplopie 'möglich'. Diese Kausalitätsbewertung beruht auf der zeitlichen Relation zwischen Wirkstoffaufnahme und Nebenwirkungsentwicklung, zahlreichen positiven Berichten nach Absetzen und Reexposition, und dem plausiblen Mechanismus, welcher eine Diplopie verursachen kann: eine mögliche **Tendinitis der äußeren Augenmuskeln**.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19643481>

### 2) Pseudotumor cerebri und Ciprofloxacin: Ein Fallbericht. [s. a. ZNS]

Eine 22-jährige Patientin stellte sich mit **andauernden Kopfschmerzen**, **verschwommener Sicht**, und **horizontaler Diplopie** vor, nachdem sie wegen einer Pyelonephritis mit Ciprofloxacin behandelt wurde. Bei der Untersuchung zeigte sich ein Innenschielen des linken Auges, die Funduskopie ergab eine bilaterale Stauungspapille... Ein Ciprofloxacin-assoziiierter Pseudotumor kann chronische invalidisierende Kopfschmerzen und visuelle Komplikationen verursachen. Therapeutische Ansätze sind suboptimal, oft symptomatisch, insuffizient und werden durch Nebenwirkungen erschwert... Die Symptome begannen **zwei Tage nach Beginn der Ciprofloxacin-Einnahme** und verschlechterten sich mit zunehmender Einnahmedauer.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3069949/>

## HORNHAUTSCHÄDEN (topische Anwendung)

### 1) Fallbericht über schwere Hornhauttoxizität nach topischer Anwendung von 0,5%igem Moxifloxacin.

Ein 10-jähriges Mädchen, das sich mit akuter bakterieller Konjunktivitis ohne Hornhautbeteiligung in beiden Augen vorgestellt hatte, wurde viermal täglich mit Konservierungsmittel-freiem 0,5%igem topischem Moxifloxacin behandelt. In beiden Augen entwickelte sich nach Beginn der Behandlung eine schwere Hornhauttoxizität mit perikornealer Stauung und Hornhautödem. **Die Sehschärfe des Mädchens fiel in beiden Augen von 20/20 auf 20/400 ab**. Topisches Moxifloxacin wurde abgesetzt, woraufhin sich die Hornhaut drastisch erholte und eine Normalisierung der Sehschärfe eintrat. Dieser Fall zeigt, dass topisches Moxifloxacin – wenn auch selten – eine schwere Keratitis verursachen kann und dass weitere Studien zur Sicherheitsbeurteilung erforderlich sind.

<https://www.karger.com/Article/Pdf/438912>

### 2) Ciprofloxacin-bedingte Mikroablagerungen und Makroablagerungen im menschlichen Hornhautepithel.

**2 von 4 Patienten** mit einer Hornhauttransplantation, die präoperativ mit Ciprofloxacin-Augentropfen behandelt wurden, wiesen Mikroablagerungen und **Hornhautschädigungen** auf. Ein weiterer Patient entwickelte eine Makroablagerung in einem Hornhautulcus.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687375>

### 3) Ciprofloxacin-bedingte Hornhautablagerungen nach LASIK-Verfahren: Ein Fallbericht.

Die Veränderungen gingen nach Abbruch der Ciprofloxacinbehandlung zurück, **obwohl einige Restablagerungen 6 Monate lang unter der Epithelschicht persistierten**. Analysen der Ausfällungen ergaben polydisperse **kristalline Nadeln** von 183 µm Länge, bei der herausgeschnittenen Ablagerung war ein Hemmhof zu erkennen.

<https://www.hindawi.com/journals/joph/2010/296034/>

### 4) Hornhautablagerungen nach topischem Ciprofloxacin als postoperative Medikation nach Kataraktchirurgie.

**Alle Fälle wiesen bei der zweiten Nachuntersuchung Hornhautablagerungen und eine verminderte Sehfähigkeit auf**. Die Therapie mit topischem Ciprofloxacin wurde umgehend eingestellt und durch topische

Tränenersatzmittel und Tobramycin mit Prednisolonacetat ersetzt... Bei den konservativ behandelten Fällen ereignete sich eine vollständige Rückbildung der Hornhautablagerungen innerhalb von 2 Monaten mit guter Erholung der Sehschärfe. **Der Fall mit chirurgischem Débridement erforderte mehr Zeit für Heilung und Visuserholung.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25103659>

### **5) Zunehmende Inzidenz von Hornhautperforationen nach topischer Fluorchinolonbehandlung von Hornhautinfektionen.**

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Fluorchinolonbehandlung einer bakteriellen Hornhautentzündung **gegenüber anderen Antibiotika mit einem erhöhten Risiko für Hornhautperforationen assoziiert** ist. Weitere Studien sind erforderlich, um diese Assoziation zu verifizieren und mögliche Mechanismen zu klären, mit denen Fluorchinolone das Kollagen der Hornhaut oder Keratozytenfunktionen verändern können.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11162991>

### **6) Korneale Ciprofloxacinablagerungen.**

Weißer Hornhautablagerungen sind eine **gut bekannte Komplikation** der Ciprofloxacintherapie... In diesem Fall kam es auch zur **Bindegewebswucherung** und **abnormalen Gefäßneubildungen** im Stroma. **Eine Entfernung der Kristalle ist schwierig, da diese überall im Stroma der Hornhaut verteilt sind.**

<https://www.atlasophthalmology.net/atlas/photo.jsf;jsessionid=97DDEDF5999289C81906BD3A704C46AD?node=7440&locale=en>

## **NETZHAUTSCHÄDEN**

### **1) Lichtblitze, Floater und orale Fluorchinolone. Ist die Netzhautablösung ein Grund zur Sorge?**

Obwohl der molekulare Mechanismus, mit dem Fluorchinolone den Glaskörper beeinträchtigen können, spekulativ bleibt, legen Ergebnisse zum Kollagenstoffwechsel im Sehnervengewebe einen möglichen Mechanismus nahe. **Fluorchinolone verursachen eine Hochregulierung der Matrix-Metalloproteinase 2, was zu einer erhöhten Spaltung von Kollagen Typ I im Sehnervengewebe führt. Die auch im Glaskörper vorhandene Matrix-Metalloproteinase 2 ist in der Lage, die Bestandteile Kollagen Typ V, IX und XI zu spalten, was zu deren potentieller Destabilisierung führen kann.** Der Kollagenaufbau und -abbau im Glaskörper befindet sich ein Leben lang in einem kontinuierlichen Gleichgewicht, sodass eine Störung dieses Gleichgewichts, einschließlich einer rapiden Beschleunigung des Kollagenabbaus, dessen Integrität beeinträchtigen kann und sich das Risiko von Netzhautrissen und -ablösungen durch eingangs erwähnte Mechanismen erhöht... Neu auftretende Lichtblitze und Glaskörpertrübungen [*floaters*, *mouches volantes*] können Warnzeichen einer sich entwickelnden Netzhautablösung sein, und ein Gesichtsfeldausfall kann eine entstehende Netzhautablösung signalisieren; all diese Symptome deuten auf die Notwendigkeit einer dringenden Beurteilung hin. Patienten, die mit diesem Wissen bewaffnet sind, haben eine bessere Chance auf einen guten Verlauf, unabhängig von der Ursache der Netzhautablösung.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4183446/>

### **2) Orale Fluorchinolone und das Risiko einer Netzhautablösung.**

Fluorchinolone wurden mit unterschiedlichen Formen der okulären Toxizität assoziiert, wie z. B. Hornhautdurchbruch, Optikusneuritis und Netzhautblutungen... **Die Netzhautablösung ist ein ernsthafter medizinischer Notfall, welcher zu irreversiblen Sehverlust führen kann.** Bis zu 40% derjenigen, die von diesem Ereignis betroffen sind, können trotz chirurgischer Intervention einen signifikanten Verlust der Sehschärfe erleiden... Dies ist unseres Wissens die erste Studie, welche demonstriert, dass orale Fluorchinolone mit einem erhöhten Netzhautablösungsrisiko assoziiert sind. **Im Vergleich mit Nichtanwendern bestand für aktuelle Anwender von oralen Fluorchinolonen eine fast 5-fach höhere Wahrscheinlichkeit, eine Netzhautablösung zu entwickeln.** Erwartungsgemäß gab es kein erhöhtes Risiko für Anwender von  $\beta$ -Laktam-Antibiotika oder kurzwirkenden  $\beta$ -Agonisten im Vergleich zu Nichtanwendern... **Es ist möglich, dass Fälle von Fluorchinolon-assoziiertem Netzhautablösung lückenhaft dokumentiert wurden.**

<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1148331>

### **3) Assoziation zwischen kürzlicher Fluorchinoloneinnahme und rhegmatogener Netzhautablösung: eine populationsbasierte Kohortenstudie.**

Die Anwendung von oralen Fluorchinolonen war mit dem anschließenden Auftreten einer rhegmatogenen Netzhautablösung assoziiert. **Das Fluorchinolonerisiko bestand unabhängig von Alter, Geschlecht, Diabetes, Indikation zur antibiotischen Behandlung und zugrundeliegenden Augenbeschwerden.** Bestimmte Fluorchinolone wiesen ein höheres Risiko für eine rhegmatogene Netzhautablösung auf.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24170197>

### **4) Assoziation zwischen oraler Fluorchinolonanwendung und Netzhautablösung.**

**Der aktuelle Gebrauch oraler Fluorchinolone war mit einem erhöhten Netzhautablösungsrisiko assoziiert, einschließlich des rhegmatogenen und exsudativen Typs.** Diese Erkenntnisse legen in Ergänzung zur verfügbaren Literatur eine Assoziation zwischen Fluorchinolonanwendung und Netzhautablösungsrisiko nahe. Die Ursache dieser Assoziation sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26967005>

## **VORLÄUFIGE EXPERIMENTELLE DATEN**

### **1) In vitro-Wirkungen von Ofloxacin und Netilmicin auf humane Horn- und Bindehautzellen.**

Ziel dieser Studie war es, die zytotoxischen Wirkungen des Fluorchinolons Ofloxacin mit jenen des Aminoglykosids Netilmicin zu vergleichen... Ofloxacin-Konzentrationen von 0.4 bis 2.4 mg/mL (0.04% bis 0.24%) führten zu einer **50%-igen Hemmung des Zellwachstums und der Zelllebensfähigkeit**, wohingegen Netilmicin keinen toxischen Effekt induzierte. Die Unterschiede zwischen Ofloxacin und Netilmicin waren **statistisch hochsignifikant**.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14733711>

### **2) In vitro-Wirkungen von Fluorchinolon- und Aminoglykosidantibiotika auf humane Keratozyten.**

Ziel dieser Studie war es, die zytotoxischen Wirkungen des Fluorchinolons Ofloxacin und des Aminoglykosids Netilmicin auf humane Keratozyten des Hornhautbindegewebes in vitro zu bestimmen... **Netilmicin war bedeutend weniger toxisch als Ofloxacin.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16331047>

### **3) In vitro-Wirkungen von Netilmicin und Ofloxacin auf Hornhautepithelzellen.**

Eine morphologische Untersuchung der Hornhautepithelzellen nach 8-stündiger Inkubation mit Ofloxacin zeigte, **dass das Fluorchinolonantibiotikum in allen Konzentrationen eine große Anzahl toter Zellen produzierte, interzelluläre Kontakte destabilisierte und allgemeine morphologische Veränderungen bewirkte.** Nach 48 Stunden konnte eine **vollständige Zerstörung der Monolayerkultur** beobachtet werden.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12827054>

### **4) In vivo-Wirkungen von Netilmicin und Ofloxacin auf intakte und mechanisch geschädigte Kaninchenaugen.**

Nach einer Behandlung normalgesunder Augen mit Netilmicin erbrachten zytologische, histopathologische und rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen keinen Toxizitätsnachweis, wohingegen mit Ofloxacin behandelte Augen **Hornhautveränderungen** (Stromaschwellungen) und **Bindehautveränderungen** (Einwanderung neutrophiler Granulozyten) und eine **verminderte Anzahl von Becherzellen** aufwiesen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16015091>

### **5) In-vitro-Wirkungen von Aminoglykosiden und Fluorchinolonen auf Keratozyten.**

Im Gegensatz zu den Aminoglykosiden induzierten alle drei Fluorchinolone nach 24 Stunden eine dosisabhängige Inhibition der Proliferation. Gegenüber der Kontrolle **wurde die Proliferation der Keratozyten durch Ofloxacin und Norfloxacin nach 24 Stunden sogar in der geringsten Konzentration (0.003 mg/ml) signifikant inhibiert** [0.003 mg/ml = 3 mg/l = therapeutische Serumkonzentration bei Einnahme einer Standardchinolondosis von 500 mg]. Fluorchinolonzusatzkonzentrationen zwischen 0.09 und 0.24 mg/ml führten zu einer 50%igen Inhibition der Proliferation; dieser Inhibitionswert konnte bei keiner der untersuchten

Aminoglykosidkonzentrationen beobachtet werden. Nach 24 Stunden bewirkten alle drei Fluorchinolone, jedoch keines der Aminoglykoside, moderate bis schwere Zytotoxizitätszeichen bei einer Konzentration von 3 mg/ml...

<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2180441>

#### **6) Intraokuläre Pharmakokinetik von Norfloxacin in pigmentierten Versuchstieren.**

[Die Autoren berichten, dass 6 Monate nach oraler Verabreichung von Norfloxacin immer noch **ein Fünftel** der Substanz im Auge exponierter Versuchstiere nachgewiesen werden konnte →] Diese Ergebnisse deuten an, dass Norfloxacin melaninaffin ist, im melaninreichen Gewebe des Auges kumuliert und dort Residuen hinterlässt. Fluorchinolone haben bekanntlich eine hohe Melaninaffinität.

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/chemotherapy1953/42/4/42\\_4\\_413/article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/chemotherapy1953/42/4/42_4_413/article)

#### **7) Ofloxacin-assoziierte Retinopathie bei Kaninchen: Die Rolle von oxidativem Stress.**

Es wurde beobachtet, dass Ofloxacin bei einer Verabreichung von täglich zweimal 10 und 20 mg/Kaninchen für 21 Tage einen signifikanten Anstieg der Lipidperoxidation und eine Abnahme der Serumglutathionspiegel bewirkte... **Histopathologische Untersuchungen ergaben Netzhautschäden insbesondere in der pigmentierten Zellschicht.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715887>

#### **8) Enrofloxacin-assoziierte Netzhautdegeneration bei Katzen.**

Parenterales und/oder orales Enrofloxacin wirkt auf einige Katzen potentiell retinotoxisch und kann zu akuter und diffuser Netzhautdegeneration führen. **Oft ist Blindheit die Folge**, aber einige Katzen können die Sehfähigkeit zurückerlangen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11422990>

#### **9) Fluorchinolon-induzierte Netzhautdegeneration bei Katzen.**

Laut experimenteller Evidenz sind **sowohl die Ausgangssubstanz als auch ihre Abbauprodukte** durch Metabolismus und Photodegradation aktive Auslöser der Netzhautdegeneration.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12479325>

#### **10) Detektion und Prävention der okulären Phototoxizität von Ciprofloxacin und anderen Fluorchinolonantibiotika.**

In unserem Versuchsmodell diffundierten die Fluorchinolone in das Zytoplasma und reichert sich bevorzugt in den Lysosomen von Linsenepithelzellen an. Weder das jeweilige Fluorchinolon noch die UVA-Exposition führten allein zu einer Reduktion der Zelllebensfähigkeit. Allerdings induzierten die untersuchten Fluorchinolone in Kombination mit UVA-Strahlung eine phototoxische Reaktion mit **Nekrose, Apoptose, Verlust der Zelllebensfähigkeit und Membranschäden**... Das nicht-fluorierte Chinolon Nalidixinsäure induzierte nur geringfügige phototoxische Schädigungen der Linsenepithelzellen... Beim Menschen können phototoxische Schädigungen der Linsenepithelzellen zu einem Transparenzverlust der Augenlinse führen. Cipro und andere Fluorchinolonantibiotika, die systemisch oder per Glaskörperinjektion angewandt werden, **wirken potentiell phototoxisch auf das Auge und könnten zur Frühentstehung eines Katarakts beitragen.** Werden allerdings während der Einnahme dieser Antibiotika Vorsichtsmaßnahmen ergriffen, um das Auge vor UV-Strahlung zu schützen, etwa durch das Tragen von Sonnenbrillen mit UVA und UVB-Schutz, können diese Augenschäden vermieden werden.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910230>

#### **11) Tenotoxisches Potential von Fluorchinolonen bei der Wahl der perioperativen Antibiotikaphylaxe in der Augenheilkunde (in vitro).**

Ciprofloxacin wirkt **hochtoxisch** mit geringfügiger Diffusion ins Augengewebe und scheint ungeeignet für die antibiotische Prophylaxe.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12515937>

## OPTIKUSNEURITIS

### 1) Ciprofloxacin-induzierte toxische Optikusneuritis.

Der Patient entwickelte in einem Zeitraum von 2 Monaten einen fortschreitenden, bilateralen und symmetrischen Sehverlust, zentrale Skotome, und einen Verlust der Farbwahrnehmung. Die visuellen Symptome verbesserten sich direkt nach Absetzen von Ciprofloxacin bei gradueller und nahezu vollständiger Erholung **im Lauf einiger Jahre...** Anzeichen einer milden optischen Atrophie mit sektoraler Stauungspapille waren etwa 4 Jahre nach der erstmaligen Vorstellung in beiden Augen zu erkennen und **persistieren bis zum heutigen Tag.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17300586> → DOI: 10.1111/j.1442-9071.2007.01427.x

### 2) Levofloxacin-induzierte Optikusneuritis mit fortschreitendem Visusverlust.

Einem 49-jährigen Patienten wurden wegen einer diagnostizierten Sinusitis lediglich 500 mg Levofloxacin oral für 5 Tage verordnet. Wenige Minuten **nach Einnahme der ersten Dosis** entwickelte der Patient **Atemstörungen, Schwindel, Konfusion mit Schmerzen** und einen **Verlust der Farbwahrnehmung**, gefolgt von einem **fast vollständigen Sehverlust des rechten Auges...** Levofloxacin wurde umgehend abgesetzt und der Patient erhielt iv Methylprednisolon (1 g/Tag) für 3 Tage und nachfolgend orales Methylprednisolon (1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) für 11 Tage. **Aber selbst nach 5 Monaten bildete sich der Sehverlust nicht zurück.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22377742> → DOI: 10.1097/FTD.0b013e3182480af4

### 3) Gesichtsfeldausfälle nach Ciprofloxacin.

Ein 67-jähriger Schleswig-Holsteiner mit Bronchitis bemerkt **nach Einnahme der zweiten Tablette** Ciprofloxacin (CIPROBAY) **Sehstörungen. Der Kopf schmerzt, ihm wird schwindlig, er geht unsicher.** Der Augenarzt stellt Gesichtsfeldausfälle beidseits fest. Ein wegen verlängerter visuell evozierter Potentiale links veranlaßtes Kernspintomogramm klärt die Ursache nicht. **Nach Absetzen des Fluorochinolons bessert sich das Sehvermögen. Doch bleiben in Kontrolluntersuchungen Skotome nachweisbar, die den Patienten beim Lesen stark behindern...** Ein 65-jähriger Diabetiker mit Alkoholmißbrauch in der Vorgeschichte und Leberzirrhose nimmt neben seiner Dauermedikation zur Behandlung einer Osteomyelitis vier Monate lang täglich 1 g Metronidazol (CLONT u.a.) und 1,5 g Ciprofloxacin ein. Im vierten Behandlungsmonat verschlechtert sich sein Sehvermögen rapide. Die augenärztliche Untersuchung deckt neben einer leichten diabetischen Netzhauterkrankung Gesichtsfeldausfälle und beeinträchtigtes Farbensehen auf. Wegen Verdachts auf eine toxische Optikusneuropathie wird Ciprofloxacin abgesetzt. Zwei Monate später bessern sich die Sehstörungen.

[https://www.arznei-telegramm.de/html/1993\\_12/9312134\\_03.html](https://www.arznei-telegramm.de/html/1993_12/9312134_03.html)

## UVEITIS und PIGMENTDISPERSION

### 1) Assoziation zwischen Uveitis und Fluorchinolonthherapie.

**Nach WHO-Kriterien ist eine Assoziation zwischen Fluorchinolonthherapie und Uveitis 'möglich'.** Diese Kausalitätsbewertung beruht auf der zeitlichen Relation zwischen Wirkstoffaufnahme und Uveitisentwicklung sowie Reexpositionsdaten.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21981449>

### 2) Uveitisrisiko bei oralem Moxifloxacin: Eine vergleichende Sicherheitsstudie.

Die aktuelle Einnahme von **Moxifloxacin oder Ciprofloxacin** scheint das Uveitisrisiko zu erhöhen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25275293>

### 3) Moxifloxacin und bilaterales Pigmentdispersionssyndrom.

Bei der Fluorchinolon-assoziierten Uveitis ist die Deckschicht des Irispigments betroffen, was zu einer **irreversiblen Pigmentstörung** führt... Ärzte, die Patienten mit akuter Uveitis und Pigmentdispersion begegnen, sollten sich der Assoziation zwischen systemischen Fluorchinolonen und Uveitis bewusst sein.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3605082/>

#### **4) Bilaterales akutes Pigmentdispersionssyndrom nach systemischem Moxifloxacin bei Atemwegserkrankungen: Bericht über zwei Fälle und Überprüfung der Literatur.**

Ein 75-jähriger Mann und eine 33-jährige Frau stellten sich mit bilateraler **Hyperämie**, **Photophobie** und atonischen, **verformten Pupillen** vor. Die Symptome setzten akut nach einer Atemwegserkrankung ein, die in beiden Fällen mit Moxifloxacin behandelt wurde...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22694259>

#### **5) Akute Depigmentierung nach systemischem Moxifloxacin.**

Unsere Fälle deuteten auf eine unilaterale oder bilaterale asymmetrische Beteiligung, Pigmentdispersionssyndrom und Pupillenverformung hin. Es wurde hauptsächlich über Photophobie geklagt... Alle Patienten wurden mit milde wirkenden topischen Steroiden behandelt, und ihre Symptome besserten sich, **obwohl die klinischen Zeichen stabil blieben**.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714740/>

#### **6) Uveitis-ähnliches Syndrom und Pigmentdispersionssyndrom nach Moxifloxacingebrauch.**

Bei fünf Patienten kam es nach oraler Moxifloxacintherapie zu einer Uveitis-ähnlichen Episode, woraufhin sie eine Photophobie entwickelten... **Einer der Patienten zeigte während einer dreijährigen Verlaufskontrolle keine Veränderung der Symptome**... Beim Pigmentdispersionssyndrom und der Lähmung des Pupillenverengers handelt es sich um neu erkannte Nebenwirkungen der oralen Moxifloxacintherapie.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19851342>

#### **7) Schwere Pseudouveitis in Verbindung mit Moxifloxacintherapie.**

Elf Tage nach Beginn einer Moxifloxacinbehandlung entwickelte der Patient simultan **bilaterale Augenschmerzen** und ein Pigmentdispersionssyndrom. Dieser Fall wurde durch einen **erhöhten Augeninnendruck** zusätzlich verkompliziert. Ätiologische Untersuchungen zu anderen Ursachen der Uveitis waren negativ... Allgemeinärzte und Augenärzte, die Moxifloxacin verordnen, sollten über diese mögliche Nebenwirkung informiert werden, so dass diese schnell erkannt, behandelt und dokumentiert werden kann.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200166>

#### **8) Levofloxacin-assoziierte Panuveitis mit chorioretinalen Läsionen.**

Im Juli 2010 wurde unser Uveitzentrum von einer 68-jährigen Frau ohne relevante medikamentöse oder okuläre Vorgeschichte wegen einer seit 5 Tagen andauernden verminderten Sehfähigkeit und **bilateraler Glaskörpertrübung** [*floater, mouches volantes*] aufgesucht. Zwei Wochen zuvor wurde sie von einem Hund gebissen und erhielt prophylaktisches Levofloxacin. Nach 4-tägiger Therapie registrierte sie schmerzlose palmare Flecken und Pusteln, am Tag darauf kam es zu verschwommener Sicht und Glaskörpertrübungen in beiden Augen... Recht untypisch für eine Arzneimittel-induzierte Uveitis war, dass bei unserer Patientin in beiden Augen eine **temporäre legale Blindheit** erfolgte, welche auf eine antibiotische Reexposition und orale Kortikosteroidtherapie ansprach. **Allerdings setzte die Visuserholung nicht prompt ein und führte zu einer wochenlangen Invalidisierung** und Besorgnis angesichts einer ungewissen Prognose.

<http://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/1377740>

# AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

## 1) Ciprofloxacin-induzierter systemischer Lupus erythematodes.

Dies ist ein Fallbericht über eine 13-jährige Patientin, die wegen eines Fiebers Ciprofloxacin- und Piroxicamtabletten erhielt. Am fünften Tag der Wirkstoffeinnahme trat an ihrem ganzen Körper ein purpurner Ausschlag auf. Daraufhin wurde die Patientin auf eine Intensivstation aufgenommen, wo ihr Zustand als idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) oder Vaskulitis diagnostiziert wurde. Später stellte sich heraus, dass die Patientin unter 'arzneimittelinduziertem Lupus' litt, und Ciprofloxacin wurde als ursächliches Arzneimittel verdächtigt... Am 5. Tag nach Klinikaufnahme wurden **Lethargie, Appetitverlust und Myalgien** beobachtet... Am 6. Tag wurden **Fieberschübe, Körperschmerzen** und ein **großflächiger purpurner Ausschlag** beobachtet... Am 7. Tag wurden Bläschen an Lippen und Mund mit großflächigem pustulösem Ausschlag beobachtet. Es traten wiederkehrende Fieberschübe mit vermindertem Appetit und Lethargie auf... Am nächsten Tag wirkte die Patientin müde mit Ausschlägen, blasenförmigen Läsionen und vermindertem Appetit. Am 9. Tag lagen ANA- und dsDNA-Befunde vor, welche einen systemischen Lupus erythematodes bestätigten. Die Patientin wurde daraufhin entlassen und **zur weiteren Behandlung an einen Rheumatologen überwiesen**.

Ciprofloxacin wird allgemein als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel mit milden Nebenwirkungen eingeschätzt, aber das trifft im hier berichteten Fall nicht zu. Die Einnahme von Ciprofloxacin hat bei der 13-jährigen Patientin eine äußerst schwere Reaktion ausgelöst.

<http://www.ejmanager.com/mnstemps/36/36-1394092468.pdf?t=1411548312>

## 2) Ciprofloxacin-induziertes Pyoderma gangraenosum.

Einem 22-jährigen Patienten wurden wegen Fieber 2 mal täglich 500 mg Ciprofloxacin verordnet. **Zwei Tage nach Einnahmebeginn** entwickelte er **Gelenkschmerzen** der unteren Extremitäten und einen **Ausschlag an Rumpf und Gliedern**. **Der purpurne Ausschlag entwickelte sich zu hämorrhagischen Blasen, welche aufbrachen und im Laufe von 7 Tagen Geschwüre bildeten**. Ciprofloxacin wurde am vierten Tag abgesetzt, woraufhin er keine neuen Läsionen entwickelte... Die Geschwüre heilten innerhalb von zwei Monaten vollständig ab... Unser Patient hatte nach Ciprofloxacineinnahme eine **Nierenfunktionsstörung, Thrombozytopenie**, purpurnen Ausschlag und Pyoderma gangraenosum im Bereich der Glieder. Die Nierenfunktionsstörung und Thrombozytopenie besserten sich nach Absetzen von Ciprofloxacin... Wir präsentieren diesen Fall, da die Literatur nicht viele Berichte zum Ciprofloxacin-assoziierten Pyoderma gangraenosum enthält.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481820/>

## 3) Risiken für periphere Neuropathie und Guillain-Barré-Syndrom nach Exposition gegenüber systemischen Fluorchinolonen: Eine Analyse von Pharmakovigilanzdaten.

Bei der peripheren Neuropathie (PN) handelt es sich um ein identifiziertes Risiko der systemischen antibakteriellen Therapie mit Fluorchinolonen. Zum Risiko und dessen schwerwiegenden Folgen, einschließlich der Entwicklung eines Guillain-Barré Syndroms (GBS), gibt es für die individuellen Substanzen keinen gesicherten Zusammenhang. Diese Studie überprüft die Assoziation zwischen Fluorchinolonen und PN und GBS in Fällen, die der FDA im Rahmen des Spontanmeldesystems gemeldet wurden. Berücksichtigt wurden Fallberichte aus der FDA-Datenbank für den Zeitraum 1997 bis 2012... **Von 46.257 Berichten über Fluorchinolon-induzierte Nebenwirkungen entfielen 539 auf PN. Neun Prozent dieser Berichte entfielen auf GBS... Es wurde ein GBS-Signal für Ciprofloxacin detektiert**... Diese Studie hebt erneut die Assoziation zwischen Fluorchinolonen und PN hervor und verdeutlicht eine potentielle Assoziation mit schwereren Formen neurologischer Schäden wie zum Beispiel GBS. Solange der Nutzen einer Fluorchinolonthherapie (d. h., eine außer Kontrolle geratene Infektion oder bakterielle Resistenz) nicht das Risiko für eine PN übersteigt, wird eine Behandlung mit alternativen antibakteriellen Substanzen empfohlen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24472364>

# BAUCHSPEICHELDRÜSE

## 1) Akute Pankreatitis infolge einer Ciprofloxacintherapie bei Patienten mit infektiösen Kolitiden.

Während der Ciprofloxacintherapie entwickelten **sieben von 227 Patienten** (3.1%) eine seltene Pankreatitis... Ciprofloxacin kann bei der empirischen Therapie einer nekrotisierenden Pankreatitis zur Eindämmung bakterieller Infektionen nützlich sein, da es das menschliche Pankreas leicht penetriert. Ironischerweise wird aber auch berichtet, dass Ciprofloxacin in seltenen Fällen eine arzneimittelinduzierte Pankreatitis verursachen kann... Von insgesamt 251 Patienten mit akuter Pankreatitis, über die während der Studiendurchführung berichtet wurde, gab es 11 arzneimittelinduzierte Fälle, also 4.4% (11/251). **Unter den Arzneimitteln, die die akute Pankreatitis ausgelöst haben können, wurde Ciprofloxacin in sieben Fällen, Augmentin in einem, Tacrolimus in einem, ein antientzündliches Mittel in einem und ein Diuretikum in einem Fall verdächtigt...** In den meisten Fällen war sich der Patient der typischen Symptome einer akuten Pankreatitis nicht bewusst... Die Prognose einer Ciprofloxacin-induzierten Pankreatitis ist gut. Wir konnten die Patienten schnell erfassen und setzten das ursächliche Arzneimittel ab, während wir kontinuierlich intravenöses Gabexat-Mesylat verabreichten. Die erhöhten Amylase- und Lipasewerte verbesserten sich dramatisch innerhalb von einer Woche nach Einnahmeabbruch. **Allerdings stellt sich immer noch die Frage, wieso eine Ciprofloxacin-induzierte Pankreatitis selten beobachtet wird. Die Antwort ist recht einfach: die Routineüberwachung der Serumwerte wird trotz eines bestehenden Anwendungsrisikos vernachlässigt.** Ärzte sollten bedenken, dass diese potentielle Nebenwirkung auftreten kann. Wir raten zu erhöhter Vorsicht bei therapeutischer oder empirischer Anwendung dieses Antibiotikums. Ein engmaschiges Monitoring der Nebenwirkungen kann notwendig sein. **Während der Ciprofloxacintherapie ist eine Kontrolle der Serumwerte einschließlich Amylase, Lipase, Leberenzyme und Kreatinin gerechtfertigt.** Wir halten es für nötig, dass größere prospektive Studien zur Ciprofloxacin-induzierten Pankreatitis durchgeführt werden.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4026643/>

## 2) Auswirkungen prophylaktischer Antibiotika auf die akute Pankreatitis.

In einer multizentrischen Studie zeigten Isenmann et al., dass die Inzidenz einer infektiösen pankreatischen Nekrose durch antibiotische Therapie (2x täglich 400 mg Ciprofloxacin in Kombination mit 2x täglich 500 mg Metronidazol) **nicht signifikant reduziert** wurde. **Ähnliche Resultate wurden in der vorliegenden Studie beobachtet...** Nach den Ergebnissen einer 2009 veröffentlichten doppelblinden, placebokontrollierten Studie von Garcia-Barrasa et al. **reduzierte prophylaktisches Ciprofloxacin bei Patienten mit schwerer nekrotisierender Pankreatitis weder das Risiko für eine sekundäre pankreatische Infektion noch die Mortalitätsrate** [Tatsächlich war die Mortalitätsrate in der Ciprofloxacingruppe höher als in der Placebogruppe (**18% vs. 11%**) → <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19082671>].

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3384864/>

## VORLÄUFIGE EXPERIMENTELLE DATEN (vgl. DYSGLYKÄMIE)

### 1) HERG-Protein spielt eine Rolle bei Moxifloxacin-induzierter Hypoglykämie.

Fluorchinolone können hERG-Kanäle und ATP-abhängige Kaliumkanäle pankreatischer Betazellen hemmen. <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/6741745/>

### 2) Auswirkungen von Fluorchinolonen auf die Mitochondrienfunktion in pankreatischen Betazellen.

Fluorchinolone **beeinflussen die Funktion der Mitochondrien** in Pankreaszellen, was die insulinregulierende Wirkung durch Schließen der ATP-abhängigen Kaliumkanäle vermindern und zu hyperglykämischen Episoden führen kann.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24284031>

### 3) Insulinotroper Effekt von Fluorchinolonen und Gegenwirkung durch **Hemmung des Energiestoffwechsels** pankreatischer Betazellen.

Fluorchinolone **interagieren offenbar mit der Atmungskette** und hemmen dadurch den Energiestoffwechsel pankreatischer Betazellen.

[http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Kongresse/Kongress-Archiv/45\\_2010\\_Late\\_Breaker\\_2.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Kongresse/Kongress-Archiv/45_2010_Late_Breaker_2.pdf)

## **FALLBERICHTE:**

Ciprofloxacin-induzierte Pankreatitis: Wurde dieser Zustand übersehen?

[https://www.researchgate.net/publication/293731508\\_Ciprofloxacin\\_induced\\_pancreatitis\\_Has\\_this\\_condition\\_been\\_overlooked](https://www.researchgate.net/publication/293731508_Ciprofloxacin_induced_pancreatitis_Has_this_condition_been_overlooked)

Ist Ciprofloxacin eine neue Ursache der akuten Pankreatitis?

[http://journals.lww.com/jcge/Citation/2000/12000/Is\\_Ciprofloxacin\\_a\\_New\\_Cause\\_of\\_Acute.14.aspx](http://journals.lww.com/jcge/Citation/2000/12000/Is_Ciprofloxacin_a_New_Cause_of_Acute.14.aspx)

Levofloxacin-assoziierte akute Pankreatitis.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371975>

Akute Pankreatitis infolge einer Norfloxacineinnahme.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11878127>

Gatifloxacin-induzierte Hepatotoxizität und akute Pankreatitis.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14706991>

Ein Fallbericht über arzneimittelinduzierte Pankreatitis durch Levofloxacin und Methylprednisolon.

<http://www.ijcasereportsandimages.com/archive/2017/001-2017-ijcri/CR-10747-01-2017-rekhi/ijcri-1074701201747-rekhi-full-text.php>

Akute Pankreatitis nach Behandlung mit Levofloxacin und Methylprednisolon.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11852403>

# DYSGLYKÄMIE

## ALLGEMEINE EINSCHÄTZUNGEN

### 1) Sicherheitsbedenken bei Fluorchinolonen.

Es wurde gezeigt, dass Gatifloxacin das Hospitalisierungsrisiko wegen Dysglykämien bei Diabetikern **und Nicht-Diabetikern** erhöht. **Eine Überzuckerung kann durch jedes Fluorchinolon verursacht werden**, insbesondere wenn die Dosis nicht korrekt angepasst wird. **Eine Unterzuckerung kann durch jedes Fluorchinolon verursacht werden** und tritt bevorzugt bei Patienten auf, die mit oralen Blutzuckersenkern oder Insulin behandelt werden... Kliniker sollten das Auftreten möglicher Blutzuckeranomalien, Verlängerungen des QT-Intervalls, Krampfanfälle, Phototoxizität, Tendinopathien oder einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhö speziell bei Risikopatienten bedenken.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17911203>

### 2) Analyse von Spontanberichten über Hypoglykämien und Hyperglykämien in Verbindung mit systemischen Fluorchinolonen an das kanadische Adverse Drug Reaction Monitoring Program.

Obwohl schwere Hypoglykämien während einer Fluorchinolontherapie selten aufzutreten scheinen, gibt das **Potential für schwere ZNS-spezifische Folgewirkungen**, darunter Konvulsionen und Koma **mit möglichen permanenten neurologischen Defiziten**, Anlass zur Besorgnis.

[http://cjhp-](http://cjhp-online.ca/cshp/index.php/cjhp/article/download/345/338&sa=X&scisig=AAGBfm2eyUpXyl0JDWKX7F3Wo4nvVpRTqA&oi=scholar)

[online.ca/cshp/index.php/cjhp/article/download/345/338&sa=X&scisig=AAGBfm2eyUpXyl0JDWKX7F3Wo4nvVpRTqA&oi=scholar](http://cjhp-online.ca/cshp/index.php/cjhp/article/download/345/338&sa=X&scisig=AAGBfm2eyUpXyl0JDWKX7F3Wo4nvVpRTqA&oi=scholar)

### 3) Fluorchinolon-induzierte Hypoglykämie bei einer übergewichtigen Neunzigjährigen mit akuter Nierenschädigung ohne blutzuckersenkende Therapie.

Es ist bekannt, dass Fluorchinolone den Zuckerstoffwechsel und die Insulinproduktion verändern, indem sie die Aktivität der ATP-abhängigen Kaliumkanäle von pankreatischen Betazellen beeinträchtigen; **allerdings ist die Berichterstattung in Fällen von Fluorchinolon-induzierter Hypoglykämie lückenhaft**, insbesondere bei älteren Patienten ohne blutzuckersenkende Therapie. Folglich können Gesundheitsversorger diese Komplikation übersehen, was signifikante klinische Implikationen in bezug auf Morbidität, Mortalität und Nebenwirkungen zur Folge haben kann.

[https://www.researchgate.net/publication/285794189\\_Fluoroquinolone-induced\\_hypoglycemia\\_in\\_an\\_overweight\\_nonagenarian\\_with\\_acute\\_kidney\\_injury\\_and\\_not\\_on\\_glucose-lowering\\_therapy](https://www.researchgate.net/publication/285794189_Fluoroquinolone-induced_hypoglycemia_in_an_overweight_nonagenarian_with_acute_kidney_injury_and_not_on_glucose-lowering_therapy)

### 4) Fluorchinolonantibiotika und Diabetes mellitus Typ 2.

Die Exposition gegenüber Fluorchinolonantibiotika wird als Risikofaktor für eine anschließende Entwicklung des Typ-2-Diabetes postuliert. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass Fluorchinolone ein **intrazelluläres Magnesiumdefizit** induzieren, welches zur Insulinresistenz führen kann. Für den Zeitraum 1980-2011 wird eine zeitliche Korrelation zwischen der Rate von Chinolonverordnungen und der Diabetesinzidenz beschrieben... Die Verordnungsdaten anderer Antibiotika korrelierten schlechter mit den lokalen Anstiegsraten der Prävalenz für Typ-2-Diabetes... **Nach dieser Hypothese kann die zunehmende Inzidenz des Typ-2-Diabetes in den USA von 1990 bis zur Gegenwart größtenteils auf eine Fluorchinolonexposition zurückgeführt werden.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947193>

## STATISTISCHE DATEN

### 1) Evaluation des angemessenen Gebrauchs häufig verordneter Fluorchinolone und das Risiko für eine Dysglykämie.

In einem Lehrkrankenhaus im Libanon wurde für den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten eine prospektive Observationsstudie durchgeführt. Insgesamt wurden 118 mit Fluorchinolonen (Levofloxacin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin) behandelte Patienten identifiziert. Die Patienten wurden hauptsächlich aus der Abteilung

für Innere Medizin und aus Intensivstationen ausgewählt... Es kam bei diabetischen **und nicht-diabetischen Patienten** zu Dysglykämien. Fälle von Dysglykämie wurden häufig unter **Ciprofloxacin** (50.0%) beobachtet, gefolgt von Levofloxacin (42.4%) und Moxifloxacin (7.6%)... In allen Gruppen kam es häufiger zu einer Hyperglykämie als zu einer Hypoglykämie... Eine Unterschätzung des potentiellen Risikos für eine Fluorchinolon-assoziierte Dysglykämie kann zu schwerwiegenden Komplikationen bei diabetischen und nicht-diabetischen Patienten führen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4410896/>

## **2) Blutzuckerentgleisungen bei Diabetikern unter Fluorchinolonen.**

Eine Therapie mit Fluorchinolonen scheint bei Diabetikern das Risiko für eine Hypo- oder Hyperglykämie zu erhöhen. Darauf deutet eine taiwanische Studie bei knapp 78.000 ambulanten Patienten hin, denen ein orales Antibiotikum verschrieben worden ist. **Bei Diabetikern, die Moxifloxacin, Levofloxacin oder Ciprofloxacin einnahmen, waren innerhalb von 30 Tagen nach Therapiebeginn die Risiken einer Klinik- bzw. Notfalleinweisung wegen einer Hyperglykämie 1,8- bis 2,5-fach und wegen einer Hypoglykämie 1,8- bis 2,1-fach höher als bei Patienten, die mit Makroliden behandelt wurden.** Am höchsten war das Risiko einer Hypoglykämie unter **Moxifloxacin**.

<http://www.iww.de/mr/therapiesicherheit/antibiotikatherapie-blutzuckerentgleisungen-bei-diabetikern-unter-fluorchinolonen-f69863> (→ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948133>)

## **3) Eine retrospektive, komparative Evaluation von Dysglykämien unter Anwendung von Gatifloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin oder Ceftriaxon bei hospitalisierten Patienten.**

Unter 17,108 Patienten, die ein Fluorchinolon oder Ceftriaxon erhielten, war die Rate an Dysglykämien bei Patienten unter **Levofloxacin** oder Gatifloxacin höher als bei Patienten unter Ceftriaxon.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16185173>

## **FALLBERICHTE**

### **1) Tödliche Hypoglykämie unter Levofloxacin (Tavanic®). [niedrige Einzeldosis]**

Fluorchinolone (Gyrasehemmer) sind gut wirksame antibakterielle Substanzen **mit einem allerdings sehr breiten Spektrum an teilweise erheblichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen** (UAW). Einige Vertreter dieser Wirkstoffgruppe mussten in der Vergangenheit wegen schwerer Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen werden. Hypoglykämien wurden zwar selten, aber **praktisch nach allen Fluorchinolonen** berichtet. Es wird über einen 79-jährigen multimorbiden Patienten (185 cm/105 kg) mit einem Typ-2-Diabetes berichtet. Er litt außerdem an einer koronaren Herzkrankheit, Hypertonie, Gicht und einer geringergradigen Niereninsuffizienz nach Verlust einer Niere. Während einer stationären Behandlung entwickelte der Patient Fieber. Es wurde eine Aspirationspneumonie vermutet und Levofloxacin (250 mg i.v.) gegeben. Der Patient wurde zunehmend somnolent. Sechs Stunden nach der Injektion wurde ein Blutzucker von 6,0 mg/dl bestimmt. Der Patient erhielt Dextrose, Levofloxacin wurde abgesetzt. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich kontinuierlich, er erlangte das Bewusstsein nicht wieder. Schließlich wurden die lebenserhaltenden Maßnahmen eingestellt, und der Patient verstarb. Die Autoren gehen nicht davon aus, dass die anderen Medikamente, die der multimorbide Patient erhielt, als Auslöser für diese fatale Hypoglykämie infrage kommen... Die AkdÄ hatte bereits im Zusammenhang mit dem zwischenzeitlich vom Markt genommenen Gatifloxacin auf mögliche Hypoglykämien hingewiesen. In der Fachinformation von Tavanic® werden Hypoglykämien, insbesondere bei Diabetikern, als sehr seltene UAW aufgeführt. Da es sich um eine zwar leicht erkennbare und leicht behandelbare UAW handelt, die aber - wie im vorliegenden Fall nicht rechtzeitig erkannt - tödlich verlaufen kann, soll an dieser Stelle an das potentielle Risiko erinnert werden.

<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2006/762-20060807.html>

### **2) Lebensbedrohliches metabolisches Koma durch Levofloxacin.**

Eine 56-jährige Patientin mit behandlungspflichtigem Diabetes mellitus (Metformin-Monotherapie) wurde nicht ansprechbar in ihrem Haus vorgefunden. Die Blutzuckermessung am Finger ergab 15 mg/dL, wofür sie 50%-ige Dextrose intravenös erhielt. **Bei der Patientin wurden nie zuvor hypoglykämische Episoden**

**festgestellt.** Wegen einer kürzlich diagnostizierten Lungenentzündung erhielt sie orales Levofloxacin. Die Patientin hatte vor dem Einsetzen der Hypoglykämie **4 Dosen Levofloxacin** eingenommen.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896743>

### **3) Hypoglykämie-induzierter hypoxischer Hirnschaden mit möglicher Assoziation zu Levofloxacin.**

Wir berichten über einen älteren, **nicht-diabetischen Patienten** mit Steroid-induzierter Glyburid-pflichtiger Hyperglykämie, der später eine schwere Hypoglykämie entwickelte, welche kurz nach Beginn einer Levofloxacintherapie zu einem hypoxischen Hirnschaden führte... **Der Patient sprach nicht mehr auf Schmerzreize an und hatte einen persistierenden Glasgow Coma Score von 7. Wegen ausbleibender Verbesserung wurde eine Anordnung zum Verzicht auf Wiederbelebung ausgestellt und der Patient in ein Pflegeheim überwiesen...** Der Patient entwickelte zwei hypoglykämische Episoden. Die erste ereignete sich etwa 12 Stunden nach der ersten Dosis Levofloxacin und Nitrofurantoin. Nitrofurantoin ist nicht mit Veränderungen des Glukosestoffwechsels assoziiert. **Zuletzt wurden mehrere Fälle von Fluorchinolon-induzierter Hypoglykämie und Hyperglykämie veröffentlicht, von denen die meisten mit Ciprofloxacin und Gatifloxacin assoziiert waren...** Es ist wichtig zu betonen, dass unser Patient eine tagelange Behandlung mit Glyburid ohne Hypoglykämieentwicklung tolerierte. Dieser Fall legt nahe, dass sich eine schwere Hypoglykämie entwickeln kann, wenn Levofloxacin mit einer oralen zuckersenkenden Therapie kombiniert wird. Wir stimmen mit dem Hersteller überein, dass eine „vorsichtige Überwachung der Blutzuckerwerte“ und das Absetzen von Levofloxacin empfohlen wird, sobald sich eine hypoglykämische Episode entwickelt.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16269178> → DOI: 10.1016/j.jinf.2005.08.024

### **4) Levofloxacin-assoziierte Hypoglykämie mit Komplikationen durch eine pontine Myelinolyse und Quadriplegie.**

Ein 63-jähriger Patient mit Typ-2-Diabetes wurde zur Resektion eines Liposarkoms in unser Krankenhaus überwiesen. Eine angepasste Levofloxacin-dosierung kam als Teil der antimikrobiellen Behandlung bei der Behandlung einer post-operativen Peritonitis zur Anwendung. Am 6.-8. Tag der Levofloxacintherapie traten beim Patienten trotz parenteraler Ernährung, Flüssigkeitsgabe mit 10%-iger Dextrose und Beendigung einer Insulintherapie 3 Tage vor der ersten hypoglykämischen Episode wiederholt Unterzuckerungen auf. Die Hypoglykämie bildete sich innerhalb von 24 Stunden nach Absetzen von Levofloxacin zurück. Nach einem finalen und schweren hypoglykämischen Ereignis entwickelte der Patient eine Quadriplegie und tonische Abweichungen des linken Auges... **Mithilfe physiotherapeutischer Maßnahmen erlangte der Patient zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung graduell partielle motorische Funktionen zurück. Vor der Überweisung in ein Pflegeheim wurden eine Tracheotomie und eine Gastrostomie durchgeführt. Unglücklicherweise kehrte der Patient einen Monat später wegen Atemversagens infolge einer Aspirationspneumonie in unser Krankenhaus zurück, wo er anschließend verstarb.**  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2613252/>

### **5) Tödliche Hypoglykämie unter Levofloxacinanwendung bei einem älteren Patienten in der post-operativen Periode.**

Ein älterer nicht-diabetischer Patient mit eingeschränkter Nierenfunktion stellte sich mit duodenaler Perforation vor. Nach erfolgreicher Operation entwickelte der Patient rezidivierende hypoglykämische Episoden in der postoperativen Periode nach der Einnahme von Levofloxacin. **Die verspätete Identifizierung der Ursache der Hypoglykämie führte zum irreversiblen Hirnschaden und Tod...** 24 Stunden nach der ersten Dosis Levofloxacin fiel auf, dass der Patient geringe Blutzuckerwerte hatte und autonome und neuroglykopenische Symptome entwickelte, weshalb er mit einer 50%igen Dextrose-Infusion behandelt wurde. Während der folgenden 72 Stunden erhielt der Patient multiple Infusionen mit 50%iger Dextrose und dextroshaltigen Flüssigkeiten, jedoch kam es zu rezidivierenden hypoglykämischen Episoden mit sich fortschreitend verschlechternden neuroglykopenischen Symptomen. Im späteren Abschnitt dieser Periode entwickelte der Patient Krampfanfälle und ein Dezerebrationssyndrom und erlangte bei normalen Blutzuckerwerten nicht das Bewusstsein zurück. Während der postiktalen Periode wurde der Patient intubiert und erhielt atmungsunterstützende Maßnahmen... Levofloxacin wurde am 5. Tag abgesetzt. Nach Absetzen von Levofloxacin entwickelte der Patient keine weiteren hypoglykämischen Episoden. Allerdings kam es trotz der kontinuierlichen Normoglykämie während der nächsten 36 Stunden nicht zu einer Besserung des neurologischen Zustands. Medizinische Maßnahmen wurden am 8. Tag auf den Wunsch der Familie

eingestellt und der Patient nach Hause entlassen, wo er verstarb.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00423-007-0268-0> → DOI: 10.1007/s00423-007-0268-0

## **6) Chinolon-induzierte Hypoglykämie: Eine lebensbedrohliche aber potentiell reversible Nebenwirkung.**

Kürzlich berichteten wir über den achten Fall einer Levofloxacin-induzierten Hypoglykämie, welche eine seltene, aber potentiell letale Nebenwirkung dieses Antibiotikums darstellt. Die betroffene Patientin wurde erneut mit einer schweren Hypoglykämie eingewiesen, welche durch eine **Einzeldosis Ciprofloxacin** in Kombination mit Glipizid verursacht wurde. **Dies war die zweite Episode einer schweren lebensbedrohlichen Hypoglykämie infolge einer Chinoloneinnahme durch unsere Patientin...** Dieser Fall legt nahe, dass es sich bei der Chinolon-induzierten Hypoglykämie um einen Klasseneffekt handelt, da sowohl Levofloxacin als auch Ciprofloxacin eine schwere Hypoglykämie verursachen. **Bemerkenswerterweise führte eine niedrige Einzeldosis Ciprofloxacin (in Kombination mit Sulfonharnstoff) zu einer schweren und lebensbedrohlichen Hypoglykämie, die sich in Form von Krampfanfällen manifestierte.** Die schwere Hypoglykämie konnte mit einer Einzeldosis von intravenösem Octreotid behandelt werden.

[http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(09\)00871-7/abstract](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(09)00871-7/abstract)

## **7) Levofloxacin-induzierte Hypoglykämie bei einem nicht-diabetischen Patienten.**

Wir berichten über einen Patienten mit neu auftretender Hypoglykämie während der Einnahme von oralem Levaquin, das wegen einer Lungenentzündung nach einer Bypass-OP verordnet wurde. Der Zustand manifestierte sich in Form von **ausgeprägten neurologischen Störungen** und erforderte eine Behandlung mit intravenöser Dextrose und parenteralem Glucagon. **Es konnte keine andere Ursache identifiziert werden** und das Problem bildete sich einige Tage nach Absetzen des Antibiotikums zurück. Dieser Bericht beleuchtet blutzuckersenkende Nebenwirkungen der Fluorchinolone bei Personen ohne Diabetes oder blutzuckersenkende Arzneimittel. Obwohl Levaquin als Breitbandantibiotikum in einigen Situationen nützlich sein kann, sollten Kliniker das Auftreten potentiell schwerwiegender oder sogar letaler Hypoglykämien bedenken.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775443>

## **8) Levofloxacin und Hypoglykämie.**

**Ein von uns betreuter älterer Chirurgiepatient starb kürzlich an rezidivierenden Hypoglykämien, die durch Levofloxacin induziert wurden.** Dies hat uns zu einer Fragebogenerhebung mit Klinikern in unserem Krankenhaus veranlasst... 79 Teilnehmer (80.4%) waren sich nicht bewusst, dass Levofloxacin Hypoglykämien verursachen kann. **Insbesondere fiel auf, dass sich 17 (94.4%) der 18 Intensiv-Verordner von Levofloxacin (die alle der internistischen Abteilung angehörten) nicht bewusst waren, dass Levofloxacin Hypoglykämien verursachen kann...** Diese Überprüfung deckt auf, dass Levofloxacin und Gatifloxacin in unserem Krankenhaus häufig verordnet werden. Trotz ihrer häufigen Anwendung ist das Wissen um die potentiell hypoglykämischen Wirkungen schwach. **Auf der Grundlage der Erinnerungen von Ärzten an unerklärliche Fälle von Hypoglykämie in den vergangenen 6 Monaten scheinen Hypoglykämien durch Levofloxacingebrauch viel häufiger aufzutreten als es Berichte in der Literatur nahelegen...** Eine bessere Kenntnis der Levofloxacin-assoziierten Hypoglykämie ist essentiell, um weitere unglückliche Konsequenzen zu vermeiden.

<https://academic.oup.com/cid/article/46/7/1127/292519/Levofloxacin-and-Hypoglycemia>

## **9) Moxifloxacin-induzierte Hypoglykämie bei einer nicht-diabetischen Patientin.**

Wir berichten über den zweiten Fall von Hypoglykämie durch Moxifloxacin bei einer Patientin ohne wesentliche Komorbiditäten... Wenige Stunden **nach Einnahme der ersten Dosis** Moxifloxacin (200 mg) und Paracetamol (500 mg) wurde die Patientin **ohnmächtig** (Blutzucker 33 mg/dL). Nach einer Behandlung der hypoglykämischen Episode wurde der Patientin eine Fortsetzung der Medikamenteneinnahme empfohlen. Am 2. Tag wurde die Patientin **nach Einnahme der zweiten Dosis** Moxifloxacin **ohnmächtig** (Blutzucker 25 mg/dL). Die hypoglykämische Episode wurde behandelt und die Moxifloxacineinnahme abgebrochen. Am 3. Tag blieb die Patientin bis zur Stabilisierung des Blutzuckers (124 mg/dL) unter klinischer Beobachtung. Am 4. Tag wurde sie entlassen (Blutzucker 134 mg/dL).

<http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cds/2012/00000007/00000002/art00013?crawler=true>

## **10) Norfloxacin-induzierte Hypoglykämie und Urtikaria.**

Dieser Bericht hebt einen Fall von Hypoglykämie mit Urtikaria als Nebenwirkung von Norfloxacin bei einem **nicht-diabetischen Patienten mittleren Alters** hervor. Die durch einige Fluorchinolone verursachte Hypoglykämie ist in der Literatur fest etabliert. Veröffentlichte Berichte sind in bezug auf Ciprofloxacin, Gatifloxacin und Clinafloxacin verfügbar, allerdings gibt es unseres Wissens keine veröffentlichten Berichte zur Hypoglykämie durch Norfloxacin. **Der vorgeschlagene Mechanismus, mit welchem die Fluorchinolone Blutzuckeranomalien verursachen, ist nicht klar verstanden...**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3371472/>

## **VORLÄUFIGE EXPERIMENTELLE DATEN**

### **1) Störung des zellulären Glukosetransports durch die zwei häufig verwendeten Fluorchinolonantibiotika Ciprofloxacin und Levofloxacin betrifft den Glukosetransporter Typ 1.**

In dieser Studie zeigen wir, **dass Ciprofloxacin und Levofloxacin den Glukosetransport in HepG2-Zellen stören und solche Hemmwirkungen mit einer Inhibition der GLUT1-Funktion assoziiert sind...** Unsere Ergebnisse legen nahe, dass Störungen des zellulären Glukosetransports und der GLUT1-Funktion mit dysglykämischen und zentralnervösen Wirkungen von Ciprofloxacin und Levofloxacin assoziiert sein können.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19022360>

### **2) Wirkungen von Fluorchinolonen auf die Insulinsekretion und ATP-sensitive K<sup>+</sup>-Kanäle von $\beta$ -Zellen.**

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass dem Mechanismus einer Fluorchinolon-induzierten Hypoglykämie eine Stimulation der Insulinsekretion durch **Hemmung ATP-abhängiger Kaliumkanäle der pankreatischen Betazellen** zugrunde liegt.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299904006557>

### **3) HERG-Protein spielt eine Rolle bei Moxifloxacin-induzierter Hypoglykämie.**

Fluorchinolone können hERG-Kanäle und ATP-abhängige Kaliumkanäle der pankreatischen Betazellen **hemmen**.

<https://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/6741745/>

### **4) Auswirkungen von Fluorchinolonen auf die Mitochondrienfunktion in pankreatischen Betazellen.**

**Fluorchinolone beeinflussen die Funktion der Mitochondrien in Pankreaszellen**, was die insulinregulierende Wirkung durch Schließen der ATP-abhängigen Kaliumkanäle vermindern und zu hyperglykämischen Episoden führen kann.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24284031>

### **5) Insulinotroper Effekt von Fluorchinolonen und Gegenwirkung durch **Hemmung des Energiestoffwechsels** pankreatischer Betazellen.**

Fluorchinolone **interagieren offenbar mit der Atmungskette** und hemmen dadurch den Energiestoffwechsel pankreatischer Betazellen.

[http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Kongresse/Kongress-Archiv/45\\_2010\\_Late\\_Breaker\\_2.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Kongresse/Kongress-Archiv/45_2010_Late_Breaker_2.pdf)

# FLUORCHINOLON-ASSOZIIERTE INFektion

## CLOSTRIDIUM DIFFICILE

### 1) Fluorchinolone als prädominanter Risikofaktor für Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö: Eine Kohortenstudie während eines Ausbruchs in Quebec.

Die Verordnung von Fluorchinolonen erwies sich als wichtigster Risikofaktor für eine Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö während einer Epidemie in Quebec, die von einem hochvirulenten C. difficile-Stamm verursacht wurde.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16206099>

### 2) Prädisponieren Fluorchinolone für eine Clostridium-difficile-assoziierte Erkrankung? Eine Überprüfung der Evidenz.

Es gibt zunehmende Evidenz für eine Assoziation zwischen Fluorchinolonanwendung und Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD), insbesondere einer CDAD aufgrund des hochvirulenten NAP1-Stamms oder des PCR-Ribotyps 027.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18067688>

### 3) Vollständige Restriktion des Fluorchinolongebrauchs zur Kontrolle eines Ausbruchs von Clostridium-difficile-Infektionen in einem Gemeinschaftskrankenhaus.

Die Beschränkung von Fluorchinolonverordnungen kann als zusätzliche Kontrollmaßnahme in Gesundheitseinrichtungen während eines Ausbruchs nosokomialer C. difficile-Stämme nützlich sein.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19215193>

### 4) Auswirkungen der Fluorchinolonrestriktion (von 2007 bis 2012) auf Clostridium-difficile-Infektionen: Unterbrochene Zeitreihenanalyse.

Wir stellen fest, dass in einer Umgebung mit bereits reduziertem Cephalosporingebrauch eine Beschränkung des Fluorchinolongebrauchs mit einer schnellen, umfangreichen und signifikanten Reduktion von C. difficile-Infektionen assoziiert war.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169793>

### 5) Auswirkungen von Kontrollinterventionen auf Clostridium-difficile-Infektionen in England: Eine Observationsstudie.

Eine Beschränkung der Fluorchinolonverordnungen scheint -neben anderen Regelungen- die Abnahme der Inzidenz von C. difficile-Infektionen in Oxfordshire und Leeds zu erklären.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28130063>

## MRSA

### 1) Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus in einem Lehrkrankenhaus: Untersuchung der nosokomialen Übertragung anhand einer gematchten Fallkontrollstudie.

Unsere Ergebnisse stützen jüngste epidemiologische Studien, welche nahelegen, dass Fluorchinolone die nosokomiale Übertragung von MRSA erhöhen können.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170757/>

### 2) Fluorchinolone und das MRSA-Risiko bei hospitalisierten Patienten.

Eine Exposition gegenüber Levofloxacin oder Ciprofloxacin ist ein signifikanter Schlüsselfaktor für die Isolation von MRSA, aber nicht MSSA... Ciprofloxacin wurde ursprünglich für seine Aktivität gegen eine große Bandbreite von Erregern gepriesen, einschließlich MRSA. In den frühen 1990er Jahren wiesen allerdings viele klinische MRSA-Isolate Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin auf... Obwohl wir einen Trend bezüglich des erhöhten MRSA-Risikos bei Levofloxacin gegenüber Ciprofloxacin beobachten konnten, war der Unterschied statistisch nicht signifikant.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3035560/>

### **3) Fluorchinolonegebrauch als Risikofaktor für die Entstehung Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus in Langzeitpflegeeinrichtungen: Eine eingebettete Fallkontrollstudie.**

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass Fluorchinolone als Risikofaktor für eine MRSA-Infektion gelten. Kontrollmaßnahmen zur MRSA-Eindämmung in Langzeitpflegeeinrichtungen sollten auch auf eine Optimierung des Fluorchinolonverbrauchs abzielen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729496>

### **4) Fluorchinolone und das MRSA-Risiko, Kanada.**

Bei den Fluorchinolonen handelt es sich um **die einzigen antimikrobiellen Wirkstoffe, welche mit MRSA-Besiedlungen und -Infektionen assoziiert sind.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3294753/>

## **MULTIRESISTENTE ERREGER**

### **1) Gebrauch von Fluorchinolonen der ersten Generation und anschließende Entwicklung multiresistenter Erreger auf der Intensivstation.**

Fluorchinolanwendungen und längerfristige Antibiotikabehandlungen sind unabhängig voneinander mit einer Entstehung multiresistenter Erreger assoziiert. Eine Beschränkung der Dauer der antimikrobiellen Behandlung und des Fluorchinolonegebrauchs könnten empfohlen werden, um die Verbreitung multiresistenter Erreger auf Intensivstationen zu kontrollieren.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699829>

### **2) Einfluss des Fluorchinolonegebrauchs auf die Entwicklung multiresistenter Bakterien.**

Eine Beschränkung des Fluorchinolonegebrauchs, der Dauer der Fluorchinolonbehandlung, und die Verwendung einer angemessenen Fluorchinolondosis könnten empfohlen werden, um Antibiotikaresistenzen und die Entstehung multiresistenter Erreger zu reduzieren.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16176863>

### **3) Fluorchinolone, ihr seid gefeuert!**

Harnwegsinfektionen stellen die häufigste Indikation für Antibiotikaverordnungen in Langzeitpflegeeinrichtungen dar und Fluorchinolone zählen zu den am häufigsten verordneten Substanzen. Eine Durchführung von Antibiotigrammen in den zwei größten Krankenhäusern Pittsburghs ergab Resistenzraten von 31%. **In Ergänzung zu steigenden Resistenzraten stellen die Nebenwirkungen der Chinolone einschließlich des Risikos für Sehnenrupturen und QTc-Verlängerungen eine weitere Gefährdung für Ältere dar.** Eine Auswertung der Verordnungen in unserer Langzeitpflegeeinrichtung zeigte, **dass eine hohe Anzahl von Harnwegsinfektionen mit Chinolonen als Mittel der ersten Wahl behandelt wird,** was den Empfehlungen der Centers for Disease Control and Prevention widerspricht. **Daher sind zur Verbesserung der Verordnungsgewohnheiten starke Alternativoptionen bei der empirischen Antibiotikatherapie und Lehrmaßnahmen notwendig....** Dieses Projekt möchte Verordnungsgewohnheiten durch Lehrmaßnahmen und monatliche Berichterstattungen verändern. Die Analyse prospektiver Daten wird zeigen, ob es sich hierbei um eine nützliche Technik zur Veränderung der Verordnungsgewohnheiten in einer Langzeitpflegeeinrichtung handelt...

[https://www.researchgate.net/publication/313965154\\_Fluoroquinolones\\_You%27re\\_Fired](https://www.researchgate.net/publication/313965154_Fluoroquinolones_You%27re_Fired) → DOI: 10.1016/j.jamda.2016.12.036

# HERZ

## STATISTISCHE DATEN

### 1) Auch als Reserve fragwürdig: Gyrasehemmer Sparfloxacin (Zagam).

Schon bei der Erprobung von Sparfloxacin an gesunden Freiwilligen fällt im EKG ein QT-verlängernder Effekt auf. In klinischen Prüfungen überschreitet die Dauer des Intervalls bei 1,2% der Patienten 500 msec.

[http://www.arznei-telegramm.de/html/1997\\_05/9705055\\_02.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/1997_05/9705055_02.html)

### 2) Weitere Absturzkandidaten? Kardiotoxizität von Gyrasehemmern.

Die weltweite Marktrücknahme des Gyrasehemmers Grepafloxacin (VAXAR) Ende Oktober wegen schwerer kardiovaskulärer Störfwirkungen sowie sieben Todesfällen erinnert erneut an das kardiotoxische Potential dieser Stoffgruppe... Auch für das unseres Erachtens entbehrliche Moxifloxacin werden kardiovaskuläre Gegenanzeigen genannt. In den USA stimmten drei von zehn Beratern der FDA gegen die Zulassung. Obwohl sich unter den Patienten der klinischen Erprobung keine mit kongenitaler QT-Verlängerung finden lassen, entwickeln 12 von 3.745 Anwendern unter der üblichen Moxifloxacin-Dosis von 400 mg Vorhofflimmern, jedoch nur 2 von 3.415 unter dem Referenzantibiotikum.

[http://www.arznei-telegramm.de/html/1999\\_11/9911120\\_02.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/1999_11/9911120_02.html)

### 3) Profil hepatischer und dysrhythmischer kardiovaskulärer Ereignisse nach Fluorchinolonanwendung: Überprüfung großer Kohortenstudien aus der Datenbank für Prescription-Event Monitoring der Drug Safety Research Unit.

Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit berichteter schwerer kardiovaskulärer Arrhythmien und hepatotoxischer Ereignisse während des klinischen Routineeinsatzes von Fluorchinolonen zu bestimmen... Im Vergleich mit anderen Chinolonen war Ciprofloxacin innerhalb eines Behandlungszeitraums von 42 Tagen mit der höchsten Anzahl an Berichten über dysrhythmische kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Weitere epidemiologische Untersuchungen mit anderen Studiendesigns sind erforderlich.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11772147>

### 4) Einfluss von Makroliden und Fluorchinolonen auf das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand: Eine italienische Observationsstudie unter Berücksichtigung von Fallkontroll-, Crossover- und Fall-Zeit-Kontrolle-Designs.

Drei auf Beobachtungsdaten beruhende Studiendesigns mit völlig unterschiedlichen Kontrollmechanismen zeigten durchgehend, dass der kürzliche Gebrauch von Makroliden und Fluorchinolonen mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand assoziiert sein kann. [Aus der Schnittmenge der genannten Risikoverhältnisse geht hervor, dass das Kardiotoxizitätsrisiko bei Fluorchinolonen höher ist als bei Makroliden (2.3 vs. 1.8)]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19236122>

### 5) Fluorchinolone und das Risiko für schwere Arrhythmien: Eine populationsbasierte Studie.

Unter Berücksichtigung von Krankenhausentlassungsdiagnosen bewerteten wir das Risiko für schwere Arrhythmien, definiert als ventrikuläre Arrhythmie oder plötzlicher Herztod, durch Anwendung von Fluorchinolonen als Wirkstoffklasse und Einzelsubstanzen. Wir untersuchten eine Patientenkohorte, die wegen Atemwegserkrankungen zwischen dem 1. Januar 1990 und 31. Dezember 2005 behandelt wurde und mithilfe der Gesundheitsdatenbank von Quebec (Kanada) identifiziert werden konnte... In einer Kohorte von 605 127 Personen wurden 1838 Fälle identifiziert... Gatifloxacin war mit der höchsten Rate assoziiert; Moxifloxacin und Ciprofloxacin waren ebenfalls mit erhöhten Raten für schwere Arrhythmien assoziiert... Der Gebrauch dieser Antibiotika, speziell Ciprofloxacin und Levofloxacin, hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen. Folglich ist es möglich, dass wir eine entsprechende Zunahme schwerer und unbeabsichtigter Nebenwirkungen beobachten können.

<https://academic.oup.com/cid/article/55/11/1457/367733/Fluoroquinolones-and-the-Risk-of-Serious>

## **6) Cotrimoxazol und plötzlicher Herztod bei Patienten, die Renin-Inhibitoren erhalten:**

### **Populationsbasierte Studie.**

Wir inkludierten Ciprofloxacin wegen seiner klinischen Popularität, obwohl es typischerweise für kompliziertere Infektionen verwendet wird und durch eine Verlängerung des QT-Intervalls für einen plötzlichen Herztod prädisponieren kann... **Ciprofloxacin war ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod assoziiert**, auch wenn das Risiko in der 14-Tage-Analyse schwand... [→ Kommentar des Studienautors: "Menschen, die an Ciprofloxacin-assoziierten Arrhythmien sterben, werden in den ersten 5 bis 7 Behandlungstagen sterben." <http://www.medscape.com/viewarticle/834217>]  
<http://www.bmj.com/content/349/bmj.g6196>

## **7) Signalgenerierung bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus Verordnungsdatenbanken und Übertragung auf das Arrhythmierisiko in Verbindung mit antibakteriellen Substanzen.**

Obwohl bekannt ist, dass unterschiedliche antibakterielle Substanzen maligne Arrhythmien verursachen können, herrscht zur Liste Arrhythmie-induzierender Wirkstoffe und der Schwere dieser Nebenwirkung immer noch Unklarheit. Wir führten zu diesem Aspekt eine Untersuchung durch, indem wir eine große Verordnungsdatenbank mit unterschiedlichen Beobachtungsdesigns auswerteten... Bei allen angewandten Beobachtungsdesigns wurden übereinstimmende Ergebnisse für die Assoziation zwischen einer Exposition gegenüber Arzneimitteln (Erythromycin und Ciprofloxacin) und dem Risiko für Arrhythmien festgestellt... **Die Evidenz zur Assoziation zwischen dem Gebrauch bestimmter Makrolide und Fluorchinolone und dem Einsetzen von Arrhythmien wird durch diese Studie bestätigt**... Zwei Wirkstoffe (Clarithromycin und Levofloxacin) zeigten Muster, die mit einem arrhythmischen Effekt kompatibel waren...  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15390219>

## **8) Antimikrobielle Substanzen und das Risiko für Torsades de pointes: Beitrag zur Datengewinnung durch das Adverse Event Reporting-System der FDA.**

Von Januar 2004 bis Dezember 2008 wurden Berichte über Torsades de pointes aus der öffentlichen Version des FDA Adverse Event Reporting-Systems abgerufen... Innerhalb dieses 5-jährigen Zeitraums konnten 374 Berichte über Torsades de pointes abgerufen werden: 28 Antibiotika, 8 Antimykotika, 1 Antiepileptikum und 26 antivirale Mittel waren involviert. **Unter den Antibiotika waren Levofloxacin (55) und Moxifloxacin (37) häufiger vertreten**, unter den Antimykotika Fluconazol (47) und Voriconazol (17), und unter den antiviralen Mitteln Lamivudin (8) und Nelfinavir (6)... Diese Signale sollten bei der Evaluation des Nutzen-Risiko-Profiles dieser Arzneimittel bedacht werden.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20297862>

## **9) Gebrauch von Azithromycin und Levofloxacin und erhöhtes Risiko für kardiale Arrhythmien und Tod.**

Während der Behandlungstage 1 bis 5 hatten Patienten unter Azithromycin [siehe aber 11) und 12)] ein signifikant erhöhtes Risiko für Tod und schwere Arrhythmien gegenüber Patienten unter Amoxicillin. Während der Behandlungstage 6 bis 10 waren die Risiken statistisch nicht signifikant. **Im Vergleich mit Patienten, die Amoxicillin erhielten, hatten Patienten unter Levofloxacin während der Behandlungstage 1 bis 5 ein erhöhtes Risiko für Tod und schwere Arrhythmien; dieses Risiko blieb während der Behandlungstage 6 bis 10 signifikant erhöht.**  
<http://www.annfammed.org/content/12/2/121.full>

## **10) Risiko für kardiale Arrhythmien und Sterblichkeit bei Patienten mit Gebrauch von neueren Makroliden, Fluorchinolonen und $\beta$ -Laktam/ $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren: Eine landesweite taiwanesishe Studie.**

Im Vergleich mit Amoxicillin-Clavulansäure war der Gebrauch von **Azithromycin** [siehe 11) und 12)] und Moxifloxacin mit einem signifikant erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und kardiovaskulären Tod assoziiert.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25409476>

### **11) Divergierendes proarrhythmisches Potential von Makrolidantibiotika trotz ähnlicher QT-Verlängerung: schnelle Phase 3-Repolarisation verhindert frühe Nachdepolarisationen und Torsade de pointes.**

Da das Ausmaß der QT-Verlängerung als Surrogatmarker für Kardiotoxizität angewandt wird, untersuchten wir die unterschiedlichen elektrophysiologischen Wirkungen der Makrolidantibiotika Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin im Kaninchenherz-Modell... Bei Azithromycin kam es weder zu frühen Nachdepolarisationen noch zu Torsade de pointes...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12235254>

### **12) Azithromycin kann das QT-Intervall verlängern und ventrikuläre Kontraktionen unterdrücken, wird aber keine Torsade de Pointes induzieren.**

Weder induzierte Azithromycin Torsade de pointes noch beeinträchtigte es die Schlag-zu-Schlag Variabilität der Repolarisation. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass Azithromycin kein proarrhythmisches Potential besitzt, aber es sollte mit Vorsicht bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion angewandt werden.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25367413>

## **VORLÄUFIGE EXPERIMENTELLE DATEN**

### **1) Beurteilung der subakuten Kardiotoxizität von Ciprofloxacin anhand biochemischer Serumparameter bei Ratten. [→ vgl. Rhabdomyolyse]**

Die subakute Kardiotoxizität, hervorgerufen durch Ciprofloxacin, wurde anhand biochemischer Serumparameter an gesunden Ratten untersucht. Die toxikologische Beurteilung fand in Serumproben statt, die nach Gabe des Antibiotikums entnommen wurden. Die subakute Kardiotoxizität wurde durch die Messung der Enzymaktivität von Kreatinkinase, Kreatinkinase-Isoenzym-MB, Laktatdehydrogenase und Aspartataminotransferase bestimmt... Das Körpergewicht der Kontrolltiere war während der Studiendurchführung nicht signifikant betroffen. Dagegen wiesen die behandelten Tiere während der 15-tägigen Studie einen statistisch signifikanten Gewichtsverlust auf. Dieser kann infolge einer allgemeinen subakuten Toxizität durch Ciprofloxacin oder einer Diarrhö zustande gekommen sein, die während der Verabreichung des Arzneimittels beobachtet wurde und in den Gruppen, die 750 mg oder 500 mg Ciprofloxacin erhielten, ausgeprägter war als in der Gruppe mit 250 mg... Erhöhte CK-Blutwerte können mit muskuloskelettalen Erkrankungen und geschädigten Herzmuskelzellen korrelieren... Alle Ciprofloxacinindosierungen mit Ausnahme der niedrigsten Dosis verursachten einen signifikanten Anstieg der CK-Werte... Die CK-MB-Werte waren nur nach Behandlung mit 750 mg Ciprofloxacin signifikant erhöht... Ein Myokardinfarkt kann diagnostiziert werden, wenn die %CK-MB zwischen 4 % und 25 % des totalen CK-Werts beträgt. Die %CK-MB-Werte waren nur nach Behandlung mit 750 mg Ciprofloxacin signifikant erhöht... Die AST zeigt ebenfalls eine ubiquitäre Gewebeverteilung mit den höchsten Konzentrationen in Herz, Skelettmuskel und Niere. Erhöhte AST-Werte sind mit Myokardinfarkten, Lebererkrankungen, Lungenembolie und Gangrän assoziiert. Alle untersuchten Ciprofloxacinindosierungen verursachten einen signifikanten Anstieg der AST-Werte in der Reihenfolge Cipro 250 mg < Cipro 500 mg < Cipro 750 mg. Die LDH-Aktivität ist mit subakuter Kardiotoxizität, Leber- oder Nierenerkrankungen und Anämien assoziiert. Eine signifikante Wirkung auf die LDH-Aktivität war nur nach Behandlung mit 750 mg Ciprofloxacin zu beobachten... Histopathologisch zeigten sich dunkelfärbende purpurne RNA-haltige Granula im normalen Herzen, aber nicht in den behandelten Herzproben... Die serologischen Befunde legen nahe, dass die Kardiotoxizität der untersuchten Ciprofloxacinkonzentrationen dosisabhängig war. Sowohl bei den kardiotoxischen Wirkungen als auch bei den Wirkungen auf das Körpergewicht wurde dieselbe dosisspezifische Reihenfolge beobachtet. Die im Hochdosisbereich beobachtete stark ausgeprägte Kardiotoxizität bei der Ratte stimmt gut mit den kardiotoxischen Wirkungen überein, die dieses Arzneimittel beim Menschen verursacht...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11505790> → DOI: 10.1055/s-0031-1300083

### **2) Proarrhythmien als Klasseneffekt der Chinolone: erhöhte Dispersion der Repolarisation und Triangulation des Aktionspotentials künden von Torsades de pointes.**

Bei geringer Kaliumkonzentration führten alle Chinolone zu Torsades de pointes im Kaninchenherz-Modell: Ciprofloxacin in 4 von 10 Herzen (40%); Ofloxacin, 3 von 14 (21%); Moxifloxacin, 9 von 13 (69%); und

Levofloxacin, 2 von 10 (20%)... Chinolonantibiotika können aufgrund eines **signifkanten Effekts auf die myokardiale Repolarisation** proarrhythmisch wirken.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17388913>

### **3) Wirkung von Ciprofloxacin auf die isolierte glatte Muskulatur und Herzmuskulatur und neuromuskuläre Endplatten.**

Ciprofloxacin verursachte eine direkte und dosisabhängige Depression der myokardialen Kontraktilität.  
<http://www.bvmj.bu.edu.eg/issues/25-1/13.pdf>

## **FALLBERICHTE**

### **Schwere Herzrhythmusstörungen nach Gyrasehemmer Levofloxacin (TAVANIC).**

Nach **einmaliger Einnahme** des seit März 1998 erhältlichen Gyrasehemmers Levofloxacin (TAVANIC), der aktiven linksdrehenden Form des Razemats Ofloxacin (TARIVID), bemerkt eine 38-jährige Frau in der folgenden Nacht Herzrasen. Ein am Morgen angefertigtes EKG lässt salvenartig einfallende supraventrikuläre Extrasystolen erkennen mit Frequenzen bis 210 pro Minute...  
[http://www.arznei-telegramm.de/html/1998\\_08/9808076\\_01.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/1998_08/9808076_01.html)

### **Ciprofloxacin-induziertes Vorhofflimmern.**

<http://www.oapublishinglondon.com/article/1372>

### **Ciprofloxacin-induziertes erworbenes Long-QT-Syndrom.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15851230>

### **Ciprofloxacin-induziertes erworbenes Long-QT-Syndrom bei einem Patienten unter Klasse-III-Antiarrhythmika.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387967>

### **Ein Fall von Ciprofloxacin-induzierter QT-Verlängerung und Torsades de Pointes.**

<http://www.revespcardiol.org/en/a-case-of-prolonged-qt/articulo/13146861/>

### **Ciprofloxacin-induzierte Torsade de pointes.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075583>

### **Ciprofloxacin-induzierte Torsade de pointes.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386810>

### **Ciprofloxacin-induzierte Verlängerung des QT-Intervalls.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18319500>

### **Ciprofloxacin-induzierte QTc-Verlängerung.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11922236>

### **53-jährige Patientin mit lebensbedrohlichen Komplikationen nach Anwendung von Ciprofloxacin und Posaconazol.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22259166>

### **Unerwartete Komplikation nach Ösophagusvarizenblutung.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21271486>

## MAGEN-DARM-TRAKT [s. a. Genotoxizität und Mutagenität]

### 1) Kollateralschaden durch orales Ciprofloxacin versus Nitrofurantoin bei ambulanten Patienten mit Harnwegsinfektionen: Eine kulturfreie Untersuchung der Darmflora.

Diese Studie unterstützt den bevorzugten Einsatz von Nitrofurantoin gegenüber Fluorchinolonen bei der Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen, um das Risiko einer Störung der Darmflora zu begrenzen... Wir konnten beobachten, dass Ciprofloxacin eine signifikante – wenn auch größtenteils reversible – Wirkung auf die Darmflora von Patienten mit Harnwegsinfekten hatte, wohingegen Nitrofurantoin nur eine minimale Wirkung hatte. Unsere Daten legen nahe, dass ein schwacher Effekt von Ciprofloxacin einen Monat nach der Behandlung persistiert.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14001025>

### 2) Nachweis tiefgreifender Wirkungen eines Antibiotikums auf die menschliche Darmflora durch 16S-rRNA-Sequenzanalyse.

Die Behandlung mit Ciprofloxacin beeinflusste etwa ein Drittel der bakteriellen Taxa im Darm und verminderte den taxonomischen Reichtum, die Vielfalt und die Gleichmäßigkeit der Bakteriengemeinschaft... Bei allen drei Probanden ähnelte die taxonomische Zusammensetzung 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung der Bakteriengemeinschaft vor Behandlungsbeginn, aber einige Taxa erholten sich auch innerhalb von 6 Monaten nicht. Diese tiefgreifenden Wirkungen von Ciprofloxacin auf die Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaft widersprechen Berichten der Probanden über normale Darmfunktionen und vorausgehenden Annahmen über lediglich moderate Wirkungen von Ciprofloxacin auf die Darmflora.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2586385/>

## MULTISYMPTOMATISCHES SYNDROM

### Fluorchinolon-induzierte schwere, dauerhafte, multisymptomatische Nebenwirkungen.

Wir präsentieren eine Fallserie von vier vormals gesunden, erwerbstätigen Erwachsenen ohne signifikante Vorgeschichte, bei denen sich während der Einnahme von Fluorchinolonen Symptome entwickelten, die nach Absetzen progredient waren und sich zu einem schweren, invalidisierenden multisymptomatischen Syndrom entwickelten, welches variabel mit Tendinopathie, Muskelschwäche, peripherer Neuropathie, autonomer Dysfunktion, Schlafstörungen, kognitiven Dysfunktionen und psychiatrischen Störungen einherging. Ärzte und Patienten sollten mit dem Potential einer Fluorchinolon-induzierten schweren invalidisierenden multisymptomatischen Erkrankung rechnen, die nach Fluorchinolonanwendung persistieren und fortschreiten kann. Die bekannte Fluorchinolon-induzierte, verzögert einsetzende mitochondriale Toxizität liefert einen kompatiblen Mechanismus und stützt Symptomprofile (und dokumentierte Mechanismen der Fluorchinolontoxizität), die mit der Hypothese einer expositionsbedingten mitochondrialen neurogastrointestinalen Enzephalomyopathie kompatibel sind.

<http://www.saferpills.org/wp-content/uploads/2014/10/FQ-induced-serious-persistent-multisx-adverse-effects-BMJ-Case-Reports.pdf>

# OHREN

## 1) Ototoxizität von Ciprofloxacin.

Wir berichten über einen Fall von mäßiggradigem sensorineuralem Hörverlust aufgrund der Einnahme von Ciprofloxacin. Unseres Wissens wurde bislang nicht über einen Ciprofloxacin-assoziierten Hörverlust berichtet. Der Hörverlust bildete sich nach nach Absetzen des Wirkstoffs graduell innerhalb eines Zeitraums von 4-5 Wochen zurück.

<http://link.springer.com/article/10.1007/BF03048074>

## 2) Tinnitus und Ciprofloxacin.

Beim Tinnitus handelt es sich um eine **leicht zu übersehende Nebenwirkung** der Ciprofloxacinbehandlung, insbesondere bei älteren Patienten, deren Symptome ignoriert oder mit prätherapeutischen Zuständen verwechselt werden können.

<http://www.bmj.com/content/311/6999/232.3>

## 3) Ciprofloxacin: vermutete Assoziation mit Taubheit und vermindertem Hörvermögen (in: Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 14, Issue 1, January 2004).

Dem kanadischen Gesundheitsministerium liegen 4 Fallberichte bezüglich Taubheit oder Hörverlust vor, die mit Ciprofloxacin in Verbindung gebracht werden. Betroffen sind Männer im Alter von 35, 47, 65 und 67 Jahren. Drei erhielten täglich 1000 mg oral, einer erhielt täglich 800 mg intravenös. In allen Fällen setzte die Reaktion innerhalb von einer Woche nach Therapiebeginn ein. Drei Patienten erholten sich, **der vierte erlitt eine permanente partielle Taubheit**.

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v14n1-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v14n1-eng.php)

## 4) Levofloxacin: Taubheit, vermindertes Hörvermögen (in: SIGNAL. Analyses of Adverse Reaction Reports in the WHO Database • June 2004).

Es war uns nicht möglich, viele veröffentlichte Berichte zur Assoziation zwischen Levofloxacin (oder anderen Fluorchinolonen) und ohrenschädigenden Wirkungen wie etwa Taubheit oder Tinnitus zu identifizieren... Dieser Mangel an publizierten Daten verdeutlicht die Notwendigkeit einer intensiven Begutachtung der aktuellen Serie von 42 Levofloxacin-assoziierten Fällen... Im Rahmen einer klinischen Bewertung dieser Fälle stellte sich heraus, dass hinsichtlich anderer Fluorchinolone eine gewissen Anzahl von Fällen innerhalb der Systemorganklasse Hören und vestibuläre Störungen gemeldet wurde, wie Tabelle 1 zu entnehmen ist... [Die WHO-Tabelle zeigt, dass **bis 2004 über 600 Fluorchinolon-induzierte Hörschäden gemeldet** wurden.]

[http://fqresearch.org/pdf\\_files/WHO-Collaborating-Centre-Hearing-Loss-Levaquin.pdf](http://fqresearch.org/pdf_files/WHO-Collaborating-Centre-Hearing-Loss-Levaquin.pdf)

## 5) Ototoxizität von topischem Moxifloxacin im Tierversuch mit Chinchillas.

Ein Vergleich der Ausgangswerte für distorsivproduzierte otoakustische Emissionen mit den abschließenden Werten an Tag 28 zeigte, dass Moxifloxacin in exponierten Ohren der Versuchstiere einen **statistisch signifikanten Hörverlust** im Frequenzbereich zwischen 3.7 und 15 kHz verursachte. Es gab keine signifikanten Hörveränderungen in nicht-exponierten Ohren.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322423>

## 6) Wirkungen der Mittelohrapplikation von Cipro HC-Ohrentropfen im Tierversuch.

Die Verminderung distorsivproduzierter otoakustischer Emissionen deutet auf eine milde lokale **Mittelohrentzündung** hin, **die durch Ciprofloxacin oder dessen Bestandteile verursacht wurde**.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841993>

## 7) Ciprofloxacin vermindert Kollagen in Fibroblasten der Trommelfellmembran von Mäusen.

Ziel dieser Studie war es zu bestimmen, inwiefern Ciprofloxacin bei Konzentrationen, wie sie in Ohrentropfen vorhanden sind, die Kollagenproduktion von Fibroblasten der Trommelfellmembran beeinflusst...

Fibroblasten, die über 24 Stunden mit 0.01% und 0.03% Ciprofloxacin behandelt wurden hatten einen niedrigeren Gehalt von Kollagen 1A1 und alpha-Tubulin als die Kontrollen... Nach 72 Stunden wurde der Gehalt von Kollagen 1A1 und alpha-Tubulin durch 0.3%-iges Ciprofloxacin **vollständig eliminiert**...

Unsere Studie liefert Hinweise, die unsere Bedenken hinsichtlich potentieller Nebenwirkungen

ototherapeutischer Ciprofloxacin-Dosierungen auf das Trommelfell stützen. Wir konnten einen dosisabhängigen zytotoxischen Effekt auf Fibroblasten und eine verminderte Produktion von Kollagen Typ I und alpha-Tubulin feststellen. Diese Beobachtung stimmt mit vorherigen Berichten zum Sehnen- und Gelenkgewebe überein. Kollagen Typ I und III sind notwendig für das Schließen von Trommelfellperforationen während der akuten Heilungsphase, und Kollagen Typ II wird im weiteren Heilungsverlauf zur Gewebeverstärkung hergestellt. Ursprünglich waren wir an einer Analyse der Kollagentypen I und III als Indikatoren des akuten Heilungsvorgangs interessiert. Wir entschieden uns für eine Analyse des Tubulingehalts als allgemeinen Indikator des Proteinstoffwechsels von Fibroblasten. **Angesichts der dramatischen Wirkung von Ciprofloxacin auf den Gehalt von Kollagen Typ I und Tubulin beschlossen wir, keine weiteren Analysen anderer Kollagentypen vorzunehmen...** Wir stellten fest, dass die Verabreichung ototopischer Chinolone gegenüber Neomycin-Hydrocortisonpräparaten mit einem erhöhten Risiko für Trommelfellperforationen assoziiert war. Darüberhinaus war die Exposition dosisabhängig und bei Kortikosteroiden mit einem synergistischen Effekt verbunden. **Ciprofloxacin-Steroid-Präparate waren mit der höchsten Rate an Trommelfellperforationen assoziiert.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26932971> → DOI: 10.1177/0194599816633671

## GEFÄßSYSTEM

### ANÄMIE UND BLUTUNGEN

#### 1) Ciprofloxacin-assoziiertes hämolytisch-urämisches Syndrom.

Nach **vier Dosen** Ciprofloxacin 500 mg entwickelte unser Patient die typischen Zeichen eines hämolytisch-urämischen Syndroms in Form von mikroangiopathischer hämolytischer **Anämie**, oligurischem **Nierenversagen** und **Thrombozytopenie**. Das Arzneimittel wurde abgesetzt und er erhielt **5 Bluttransfusionen**. Er erholte sich vollständig und hat eine normale Nierenfunktion.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12022900>

#### 2) Levofloxacin-induzierte autoimmunhämolytische Anämie (AIHA).

Ein 82-jähriger Patient wurde wegen einer Zellulitis täglich mit 500 mg Levofloxacin behandelt. Drei Tage nach Beendigung der Levofloxacintherapie stellte sich der Patient in der Notaufnahme mit schwerer **Gelbsucht**, **Schwindel** und **Sehverlust** vor. Er erhielt eine Bluttransfusion und wurde nach Hause entlassen. Zwei Tage später wurde während der Nachuntersuchung eine Levofloxacin-assoziierte AIHA diagnostiziert. Bei der Levofloxacin-induzierten AIHA handelt es sich um eine seltene aber schwere Komplikation der Therapie. **Sofortiges Absetzen der ursächlichen Substanz und Behandlung der hämolytischen Anämie sind essentiell.** Bis weitere Informationen verfügbar sind, sollte Levofloxacin nicht an Patienten verabreicht werden, die bereits auf Fluorchinolone reagiert haben.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12841809>

#### 3) Levofloxacin-induzierte autoimmunhämolytische Anämie.

Eine **32-jährige Patientin mit unauffälliger Vorgeschichte** stellte sich in unserer Notaufnahme mit **Fatigue**, **Fieber** und **Appetitlosigkeit** vor. Die Patientin berichtete auch über **Gelbsucht**, **Übelkeit** und **Erbrechen** im Laufe der letzten Tage. Das einzige Arzneimittel, das sie seit einer Woche wegen einer Harnwegsinfektion einnahm, war orales Levofloxacin (**250 mg/T**)... Es wurde eine arzneimittelinduzierte AIHA infolge einer Fluorchinoloneinnahme diagnostiziert, die mit intravenöser Hydratation und Bluttransfusionen behandelt wurde. Levofloxacin wurde abgesetzt und durch Ceftriaxon ersetzt. Zudem erhielt die Patientin intravenöses Methylprednisolon und Acetaminophen. Sie sprach gut auf die Behandlung an, erholte sich ohne Zwischenfälle und wurde 6 Tage nach Klinikaufnahme entlassen... **Gesundheitsversorger sollten sich der schweren und lebensbedrohlichen arzneimittelinduzierten AIHA bewusst sein, die nach Levofloxacinanwendung auftreten kann.** Diese Arzneimittelreaktion sollte rechtzeitig erkannt werden, da es ansonsten zu einer kontinuierlichen Einnahme der ursächlichen Substanz und einer Verschlechterung der hämolytischen Anämie kommen kann.

<https://www.hindawi.com/journals/criid/2014/201015/>

#### 4) Erworbenes transitorisches von Willebrand-Syndrom unter Ciprofloxacin.

Wir berichten über zwei Fälle von schwerem und temporär erworbenem von Willebrand-Syndrom, bei denen Ciprofloxacin als bedeutender Kausalfaktor betrachtet wird. Bei einem 42-jährigen Mann setzten abrupte **Bauchwand Schmerzen** und **Nasenbluten** ein. 15 Tage zuvor hatte er eine fiebrige Ohreninfektion und Bronchitis. Er nahm täglich 15 mg Deflazacort und zweimal täglich 250 mg Ciprofloxacin für 7 Tage. Der Patient hatte Hustenanfälle und klagte über zunehmende Beschwerden in der linksseitigen Abdominalwand. **Sonographisch zeigte sich ein großes Hämatom des linksseitigen Rektusmuskels...** Bei einer 32-jährigen Frau kam es zu **starken Blutungen nach einer Zahnfleischbehandlung**. Einen Monat zuvor nahm sie viermal täglich Ciprofloxacin 250 mg für 2 Tage und täglich Miacamycin 600 mg für 4 Tage zur Behandlung einer Infektion durch eine angeborene Zyste am Kinn. 10 Tage vor der Aufnahme hatte sie starke, kurzfristige Blutungen nach einer Manipulation eines Ohrings... Bei beiden Patienten kam es zu einer transienten Reduktion der VIII/vWF-Parameter, welche im ersten Fall ausgeprägter war... **Die VIII/vWF-Parameter waren in beiden Fällen erst fünf Monate später wieder normalwertig.** Kürzlich wurde Ciprofloxacin als Faktor VIII-Inhibitor bei einem Hämophilie-Patienten in Betracht gezogen. Nach unserer Einschätzung gibt es einen starken Zusammenhang zwischen Ciprofloxacin und dem erworbenen vWS. Unseres Wissens handelt es sich um den ersten Bericht einer solch ungewöhnlichen Assoziation mit anhaltender Wirkung nach Absetzen des Arzneimittels.  
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(94\)92748-0/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(94)92748-0/abstract) → DOI: 10.1016/S0140-6736(94)92748-0

#### 5) Untersuchungen zu abnormaler Koagulation in Verbindung mit Levofloxacin. Ein Bericht über drei Fälle.

Drei Patienten mit Wirbelsäulenstörungen entwickelten Harnwegsinfektionen, für welche ihnen eine **3-tägige Anwendung** mit oralem Levofloxacin verordnet wurde. Darauf folgend wiesen sie **verlängerte Prothrombinzeiten und erhöhte INRs** auf. **Einer dieser Patienten entwickelte später ein erworbenes von Willebrand Syndrom** während eines chirurgischen Eingriffs. Die Koagulopathien wurden präoperativ mit parenteraler Gabe von Vitamin K erfolgreich korrigiert. **Der Patient mit erworbenem von Willebrand-Syndrom benötigte multiple Transfusionen.** Es scheint einen Zusammenhang zwischen Levofloxacin und Koagulationsstörungen bei neurochirurgischen Patienten mit Harnwegsinfektionen zu geben. Neurochirurgische Einrichtungen, in denen dieses gewöhnliche Antibiotikum verordnet wird, sollten sich dieses Problems bewusst sein.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070128>

#### 6) Koagulopathie bei zwei Mukoviszidose-Patienten unter Ciprofloxacintherapie.

Wir melden zwei Fälle von verlängerter Blutgerinnungszeit nach Ciprofloxacineinnahme, welche durch **erhöhte INR- und PTT-Werte** bei Patienten mit zystischer Fibrose nachgewiesen wurden.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045852>

#### 7) Massive Blutungsneigung bei zwei Patienten mit Faktor-V-Hemmkörper und Anti-Phospholipid-Antikörpern nach Ciprofloxacin-Einnahme.

Bei beiden Patienten, 74 und 85 Jahre alt, war Ciprofloxacin bei Auftreten der Gerinnungsstörung das einzige neu gegebene Medikament. Jeweils 4 Tage nach Beginn der Ciprofloxacin-Therapie zeigten sich ein Abfall der Thromboplastinzeit (TPZ), ein **Anstieg der INR** (International Normalized Ratio) und eine **Verlängerung der aPTT** (aktivierte partielle Thromboplastinzeit). Bei einem Patienten war das Auftreten von Faktor-V-Hemmkörper und Anti-Phospholipid-Antikörpern nur passager, die Gerinnungswerte stabilisierten sich, und die Blutungssymptomatik sistierte, nachdem Ciprofloxacin abgesetzt wurde. **Der andere Patient verstarb nach über 8 Wochen an Herz-Kreislauf-Versagen sowie massiven viszerale und muskulären Einblutungen.** Faktor-V-Hemmkörper und Anti-Phospholipid-Antikörper persistierten auch nach Absetzen von Ciprofloxacin. **Schlussfolgerung: Vermutlich wird der oben beschriebene Zusammenhang noch zu wenig diagnostiziert...**  
<http://link.springer.com/article/10.1007/s00063-003-1268-7/>

#### 8) Petechiale Blutungen nach Gyrasehemmer Ofloxacin.

Ein niedersächsischer Kollege berichtet über einen 39-jährigen mit zum Teil konfluierenden flohstichartigen Blutungen (Petechien) acht Tage nach Einnahme von Ofloxacin (TARIVID) wegen einer Osteomyelitis (NETZWERK-Bericht 6866). Nach fünftägiger Behandlung eines fieberhaften Harnwegsinfekts mit dem

Fluorochinolon übersäen punktförmige Hautblutungen Beine und in geringerem Maß auch Stamm und Arme eines Rentners (Bericht 5482). Ein 49-jähriger entwickelt nach Therapie einer Nierenbeckenentzündung mit dem Gyrasehemmer petechiale **Blutungen** und eine **schwere Anämie**. Eine Blutungsquelle im Zwölffingerdarm erklärt den Blutverlust nicht. **Trotz Immunsuppressiva und insgesamt 40 Transfusionen verstirbt der Patient vier Monate später im hämorrhagischen Schock. Pathologen diagnostizieren eine thrombozytopenische Immunvaskulitis Schönlein-Henoch** (Bericht 2266). Ein Hinweis auf Petechien als Ausdruck einer Gefäßbeteiligung (Vaskulitis) findet sich – vom Bundesgesundheitsamt 1986 angeordnet – zwar im Beipackzettel von TARIVID, nicht aber in der Roten Liste 1993.

[https://www.arznei-telegramm.de/html/1993\\_12/9312134\\_04.html](https://www.arznei-telegramm.de/html/1993_12/9312134_04.html)

#### **9) Levofloxacin-induzierte hämorrhagische Zystitis.**

Eine 52-jährige Patientin nahm wegen einer akuten Tonsillitis dreimal täglich 200 mg Levofloxacin oral. **Drei Tage später** entwickelte die Patientin Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz, hypogastrische Schmerzen, braunen Urin mit Blutgerinnseln und Dysurie. Die Laborwerte zeigten okkultes Blut, im Ultraschall wurde eine akute Zystitis festgestellt. Levofloxacin wurde abgesetzt. Am 2. Tag nach Absetzen des Arzneimittels normalisierte sich die Farbe des Urins und am 5. Tag waren die Laborwerte wieder normal. Bei einer zwei Wochen später durchgeführten Sonographie war die Blase normal.

<http://www.cadrl.com/EN/abstract/abstract3096.shtml>

#### **10) Können Chinolone eine verzögert einsetzende hämorrhagische Kolitis verursachen? Bericht über drei Fälle.**

Chinolone können eine hämorrhagische Kolitis verursachen. Die Zeitspanne zwischen antibiotischer Einnahme und dem Einsetzen der Nebenwirkung kann bei Chinolonen **deutlich länger** sein als bei Penicillinderivaten.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10566543>

### **THROMBOTISCH-THROMBOZYTOPENISCHE PURPURA (TTP), IDIOPATHISCHE THROMBOZYTOPENISCHE PURPURA (ITP), THROMBOZYTOPENIE**

#### **1) Fluorchinolon-induzierte Immunthrombozytopenie: Ein Bericht und Überprüfung der Literatur.**

Fluorchinolone sind eine neu auftretende, aber **unterschätzte Ursache der arzneimittelinduzierten Thrombozytopenie**... Fluorchinolone können wirkstoffabhängige, thrombozytäre Antikörper induzieren, welche eine Komplement-vermittelte Zerstörung von Thrombozyten verursachen... Beim Gebrauch dieser Substanzen sollten Kliniker die Möglichkeit einer arzneimittelinduzierten Thrombozytopenie oder TTP bedenken.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19769684>

#### **2) Fulminante Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura unter Ciprofloxacintherapie.**

Wir berichten über eine 43-jährige Patientin, die **im frühen Verlauf** einer oralen Ciprofloxacintherapie eine fulminante TTP entwickelte... Sie war auch von einer hämolytischen **Anämie** und einer **schweren Thrombozytopenie** betroffen... Nach der Diagnosesicherung erhielt sie Bluttransfusionen. Allerdings **verschlechterte sich ihr neurologischer Zustand** und die craniale CT zeigte eine **Subarachnoidalblutung** in der Tiefe des Sulcus lateralis mit diffusen Ödemen der linken zerebralen Hemisphäre und multiplen ischämischen Lakunen. **Sie starb vier Tage nach der Klinikaufnahme.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12451346>

#### **3) Ciprofloxacin-assoziierte schwere Thrombozytopenie und hämolytische Anämie: Ein Fallbericht mit tödlichem Verlauf.**

Ein 30-jähriger Patient berichtete über **Bauchschmerzen** und **Gelbsucht nach 3-tägiger Einnahme** von oralem Ciprofloxacin wegen einer vermuteten Harnwegsinfektion. Die klinische Untersuchung lieferte Anhaltspunkte für die Diagnose einer schweren Thrombozytopenie und Hämolyse. Der Patient entwickelte fortschreitend auftretende Petechien und Purpura im Bereich des Thorax und der Unterschenkel. **Trotz pharmakologischer und unterstützender Interventionen verschlechterten sich die Laborparameter und der Patient starb 17**

Stunden nach der Klinikaufnahme... Dieser Fallbericht zeigt, dass Ciprofloxacin sogar im Frühstadium der Behandlung und ohne vorherige Exposition eine lebensbedrohliche Thrombozytopenie und hämolytische Anämie verursachen kann.

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09537100801993040>

#### **4) Ciprofloxacin-induzierte Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura: Erfolgreiche Behandlung und Überprüfung der Literatur.**

Dies ist unseres Wissens der erste Fall einer erfolgreich behandelten Ciprofloxacin-induzierten TTP; **bislang aufgetretene Fälle verliefen tödlich.**

<https://pdfs.semanticscholar.org/3e1b/6630f8e9905ad717ebc30dd6c83032904d52.pdf>

#### **5) Moxifloxacin-induzierte Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura.**

Wir berichten über eine 66-jährige Patientin, die von einer fortschreitenden **Asthenie, Luftmangel bei leichter Belastung, Lethargie** und einer episodisch auftretenden, etwa 20-30 Sekunden andauernden **Aphasie** betroffen war. Vor der Untersuchung wurde sie wegen einer Sinusitis mit Moxifloxacin behandelt. Die Laboruntersuchung ergab **Anämie** und **Thrombozytopenie** mit **erhöhtem LDH-Wert** und keinen Hinweis auf ein Nierenversagen. Im peripheren Blutausschrieb ließen sich **zahlreiche Schistozyten** nachweisen und es wurde eine TTP diagnostiziert. Moxifloxacin wurde als ursächliches Agens identifiziert. Die Patientin wurde mit Prednison und Plasmapherese behandelt. Der exakte Mechanismus einer Moxifloxacin-induzierten TTP ist unklar.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3332179/>

#### **6) Thrombozytopenie aufgrund von Pefloxacin: dosisabhängige Toxizität?**

Pefloxacin kann eine Thrombozytopenie auslösen, **obwohl der Wirkstoff bei infektiösen und komedizierten Patienten als kausale Ursache schwer nachweisbar ist.** Wir haben 18 Fälle zusammengetragen, in welchen Pefloxacin als Auslöser verdächtigt wurde. In 13 Fällen nahmen die Patienten auch andere Arzneimittel, die zur Komplikation beigetragen haben könnten... Die toxische Reaktion kann vermieden werden, indem die Arzneimitteldosis bei älteren Patienten mit niedrigem Körpergewicht auf 400 mg/Tag gesenkt wird...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1299982>

#### **7) Ciprofloxacin-induzierte Knochenmarkdepression.**

Das Breitbandantibiotikum Ciprofloxacin wird grundsätzlich als sicheres Arzneimittel betrachtet. Allerdings kann es gelegentlich lebensbedrohliche Komplikationen verursachen... Wir berichten über zwei Fälle von Knochenmarkdepression nach Anwendung von Ciprofloxacin. Bei einem Patienten kam es nach Absetzen des Arzneimittels zur Stabilisierung. **Der andere Patient erlag einer irreversiblen Knochenmarkdepression, welche zu einer schweren Thrombozytopenie und unkontrollierten Blutungen führte...** In einem Fall konnte **nur zwei Tage nach Einnahmebeginn** eine Panzytopenie beobachtet werden, während im anderen Fall erste Blutungssymptome 5 Tage nach Einnahmebeginn auftraten (**obwohl das Arzneimittel am vierten Tag abgesetzt wurde**). Folglich besteht die Möglichkeit, **dass eine Einzeldosis in seltenen Fällen eine Knochenmarkdepression verursachen kann.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1741342/pdf/v075p00571.pdf>

#### **8) Moxifloxacin-induzierte Immunthrombozytopenie.**

Es gibt **zahlreiche Fallberichte und Fallserien** über andere Fluorchinolone, die eine arzneimittelinduzierte Thrombozytopenie verursachen, was nahelegt, dass es sich hierbei um einen **Klasseneffekt** handelt.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3603892/>

#### **9) Risikofaktoren bei Stammzellempfängern mit Leukämie. Erhöhtes Rezidivrisiko für Patienten unter Ciprofloxacinbehandlung.**

Die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei Leukämiepatienten, die eine Ciprofloxacinprophylaxe während der Konditionierung mit Cyclophosphamid erhielten, betrug **40%** gegenüber 24% bei Patienten ohne diese Behandlung.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9575394>

WEITERE:

**Thrombozytopenie in Assoziation mit intravenösem Ciprofloxacin.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006282>

**Mögliche Levofloxacin-induzierte Thrombozytopenie bei einem Patienten mit vorheriger Ciprofloxacinexposition: Ein Fallbericht und Überprüfung der Literatur.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4738914/>

**Levofloxacin-induzierte schwere Thrombozytopenie.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19702070>

**Immunthrombozytopenie in Verbindung mit Norfloxacin.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9543779>

**Ciprofloxacin-assoziierte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und Rhabdomyolyse.[vgl. Skelettmuskulatur → Rhabdomyolyse]**

[http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(16\)00587-4/abstract](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(16)00587-4/abstract)

**Ciprofloxacin-induzierte Thrombozytopenie.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22475418>

**Ciprofloxacin-induzierte schwere Thrombozytopenie.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645991>

**Moxifloxacin-induzierte Immun-vermittelte Thrombozytopenie bei einem Patienten mit dialysepflichtigem Nierenversagen.**

<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1060028014529929>

## VASKULITIS

### 1) Fluorchinolon-assoziierte kutane Vaskulitis.

Wir beobachteten in einem Zeitraum von 7 Jahren drei Patienten, welche während einer antibiotischen Therapie eine isolierte kutane Vaskulitis entwickelten. Alle wurden mit einem Fluorchinolon (Ciprofloxacin oder Levofloxacin) in Kombination mit Rifampin (zwei Fälle) bzw. Flucloxacillin (drei Fälle) behandelt. In allen drei Fällen kam es zu einem graduellen Rückgang der Läsionen, nachdem die Fluorchinolonbehandlung abgebrochen wurde... **Ärzte sollten sich dieser schweren Nebenwirkung bewusst sein, da eine Fortsetzung der Behandlung letal verlaufen kann.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19669086>

### 2) Erfolgreiche Kortikosteroidbehandlung nach Chinolon-assoziiierter Purpura Fulminans.

Die Purpura fulminans (PF) ist ein **lebensbedrohliches Syndrom**, das in Form einer progressiven hämorrhagischen Nekrose aufgrund einer großflächigen Verbrauchskoagulopathie und dermalen Gefäßthrombose auftritt, welche zu Purpura und Gewebsnekrosen führt... Wir berichten über einen Fall von PF bei einer erwachsenen Patientin, der mit leukozytoklastischer Vaskulitis assoziiert ist und durch Einnahme eines Antibiotikums (Levofloxacin) ausgelöst wurde... Eine **ursprünglich gesunde 22-jährige Patientin** suchte ihren Hausarzt wegen anhaltender Bauchschmerzen, Diarrhö und leichtem Fieber auf. Ihr wurde Levofloxacin verordnet, welches sie 5 Tage lang einnahm. Sie wurde in unserer Klinik aufgenommen, weil sie am Tag **nach Einnahme der ersten Dosis blutigen Stuhl** entwickelte und vier Tage später tastbare Purpura an ihrem rechten Fuß aufwies. Nach der Klinikaufnahme entwickelten sich die Purpura im Rumpfbereich schnell zu stark schmerzenden Ekchymosen... **Ein verminderter F VIII-Spiegel wurde ebenfalls beobachtet** [s. a. *Anämie und Blutungen* 4)]... Wegen des Verdachts auf ein Kompartmentsyndrom wurde am vierten Tag nach Klinikaufnahme eine Fasziotomie durchgeführt. Hier zeigten sich **Ergüsse und Entzündungen des**

**Unterhautgewebes...** Die totale Koloskopie zeigte am siebzehnten Tag nach Klinikaufnahme **ausgedehnte Entzündungsherde mit multiplen exzentrischen Ulzera, welche das gesamte Kolon betrafen**. Die Kolonbiopsie ergab eine unspezifische **Colitis ulcerosa**... Eine Kortikosteroidtherapie wurde zwei Monate nach Klinikaufnahme beendet, woraufhin sich keine weiteren Hautläsionen entwickelten und die purpurnen Hautläsionen nekrotisierten... **Am 70. Tag nach Klinikaufnahme war ein chirurgisches Débridement des nekrotischen Hautgewebes mit anschließender Hauttransplantation erforderlich**... Ein Jahr nach der initialen Vorstellung hatte sich die Patientin vollständig und ohne rezidivierende Beschwerden erholt.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5109578/>

### **3) Levofloxacin-assoziierte kutane leukozytoklastische Vaskulitis.**

Obwohl Fallberichte eine Verbindung zwischen leukozytoklastischer Vaskulitis und älteren Fluorchinolonen wie z. B. Ciprofloxacin und Ofloxacin herstellen, belasten jüngere Berichte das neuere Fluorchinolon Levofloxacin. **Die Fluorchinolon-induzierte kutane Vaskulitis muss rechtzeitig erkannt werden, da eine Therapiefortsetzung oder Reexposition lebensbedrohliche Folgen haben kann**... Ein 64-jähriger Patient stellte sich zur Untersuchung eines schmerzhaften, erythematösen und purpurnen Hautausschlags vor, welcher sich innerhalb von 24 Stunden entwickelt hatte. Am Tag zuvor hatte der Patient eine 5-tägige Therapie mit zweimal täglich 500 mg Levofloxacin abgeschlossen, das wegen einer vermuteten Atemwegsinfektion verordnet wurde... Nachdem der Patient bestätigte, dass er Levofloxacin nicht mehr einnahm, wurde ihm eine 7-tägige Prednisontherapie verordnet... Einen Monat nach der initialen Vorstellung waren Verbesserungen der Läsionen der unteren Extremitäten zu sehen. Im Areal der linken unteren Extremität mit den stärksten Hautschädigungen blieb eine große, aber oberflächliche Ulzeration bestehen, die einer lokalen Wundbehandlung unterzogen wurde.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3892663/>

### **4) Ciprofloxacin-assoziierte leukozytoklastische Vaskulitis mit systemischer Beteiligung: Ein Fallbericht und Überprüfung der Literatur.**

Eine 71-jährige Patientin stellte sich mit unspezifischen Symptomen [**Arthralgie, Myalgie, Fatigue, Magenbeschwerden**] und Purpura der unteren Extremitäten vor, nachdem sie wegen einer Magen-Darm-Infektion zweimal täglich 500 mg Ciprofloxacin für 4 Tage eingenommen hatte. Sie wurde stationär behandelt. **Während des dritten Aufenthaltstages erbrach sie reichlich Blut**, ihre Hautläsionen blieben unverändert. **Eine Endoskopie der oberen Atemwege zeigte multiple Läsionen**, die einer Vaskulitis entsprachen, und die histologische Untersuchung der Hautbiopsie deckte eine leukozytoklastische Vaskulitis auf. Die Patientin wurde nach dem Absetzen von Ciprofloxacin erfolgreich mit Prednison behandelt. Die vollständige Rückentwicklung der Läsionen nach dem Einnahmeabbruch spricht deutlich für eine arzneimittelinduzierte Toxizität... **Die Autoren halten diesen Bericht für relevant, da die Diagnose einer seltenen Ciprofloxacin-verwandten kutanen Vaskulitis eine Herausforderung darstellt und selbige schwer von anderen Vaskulitiden unterschieden werden kann. Die Diagnose setzt ein ausgeprägtes kritisches Bewusstsein voraus, insbesondere wegen der Möglichkeit eines letalen Ausgangs.**  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5208583/>

### **5) Ciprofloxacin-induzierte hämorrhagische Vaskulitis.**

Die Ciprofloxacin-induzierte hämorrhagische Vaskulitis ist ein seltene Nebenwirkung. Seit 1989 wurden nur 10 Fälle dokumentiert. Allerdings wurden wir kürzlich mit zwei Fällen innerhalb eines Monats konfrontiert. Beim ersten Patienten bildete sich die Vaskulitis nach Beendigung der Ciprofloxacintherapie zurück; **beim zweiten Patienten überlagerte die Ciprofloxacin-induzierte Vaskulitis ein bestehendes diabetisches Fußsyndrom, was zu fortschreitender Gangrän und einer Unterschenkelamputation führte**... Ciprofloxacin zählt zu den Standardsubstanzen bei infektiösen Ulzera; die selten auftretende Ciprofloxacin-induzierte hämorrhagische Vaskulitis **kann anstelle einer therapeutischen Komplikation als fortschreitende Infektion gedeutet werden und somit eine Fehldiagnose und -behandlung begünstigen.**  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19892516>

### **6) Kutane Vaskulitis aufgrund von Ciprofloxacin.**

Wir berichten über zwei Patienten, welche nach Ciprofloxacineinnahme eine kutane Vaskulitis entwickelten... Die Hersteller verfügen über einen Bericht aus England über einen 74-jährigen Patienten, der eine reversible

Purpura Schönlein-Henoch entwickelte. Sie wissen zudem von drei internationalen Berichten: ein 74-jähriger Patient, der nach Ciprofloxacin eine Vaskulitis im Bereich der Beine entwickelte; ein 65-jähriger Patient, der eine Purpura Schönlein-Henoch entwickelte; und ein 74-jähriger Patient, der zwei Wochen nach Ciprofloxacineinnahme eine pulmonale Vaskulitis entwickelte. Die Erkrankung verlief in allen Fällen selbstlimitierend, **nachdem die Ciprofloxacineinnahme abgebrochen wurde** (persönliche Kommunikation).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1882462/pdf/bmj00081-0033c.pdf>

#### **7) Ofloxacin-assoziierte tödliche Vaskulitis.**

Ein 75-jähriger Patient wurde wegen eines Herzversagens mit Bumetanid und Spironolacton behandelt. Zwei Wochen später erhielt er wegen einer vermuteten Bronchitis **zweimal täglich 200 mg** Ofloxacin für fünf Tage. Einige hämorrhagische Bullae und ein tastbares purpurner Hautausschlag entwickelten sich an Füßen und Händen... 24 Stunden später kam es zu massivem Teerstuhl mit Hämaturie. Am Gaumen waren Hämorrhagien sichtbar. Gastroskopisch zeigte sich ein blutendes Magengeschwür und knotenförmige hämorrhagische Läsionen ähnlich denen, die sich auf der Haut entwickelt hatten. Eine temporäre Verbesserung war unter intensivmedizinischer Betreuung zu beobachten, aber **der Patient verstarb nach einer zweiten massiven gastrointestinalen Blutung einige Tage später...** Die bei der histologischen Untersuchung der Hautläsionen beobachteten Veränderungen entsprechen einer Vaskulitis... Vier Fälle von Vaskulitis wurden im Rahmen der Arzneimittelüberwachung dokumentiert, aber **in vierzehn weiteren Fällen wurde Ofloxacin nicht als Hauptfaktor berücksichtigt (Hoechst AG, persönliche Kommunikation)...** Ofloxacin war in diesem Fall vermutlich ein wichtiger Faktor. Wir empfehlen daher, dieses Arzneimittel nur zu verordnen, wenn andere oder besser bekannte Substanzen ineffektiv sind.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1837564/pdf/bmj00249-0032a.pdf>

#### **8) Ciprofloxacin-induzierte Vaskulitis.**

Eine 61-jährige Patientin ohne persönliche oder anlagebedingte Anzeichen einer Dermatitis wurde in unserem Ambulanz-Zentrum untersucht. Wegen einer Otitis erhielt sie Ciprofloxacin (1g/Tag) für 20 Tage, welches sie tolerierte. Nachdem keine Besserung eintrat, erhielt sie Ceftriaxon i.m. (1g/Tag) für 4 Tage. Nach zwei Tagen ohne Arzneimittel nahm sie 500 mg Ciprofloxacin. 90 Minuten später stellte sie sich mit **Krankheitsgefühl, Schwindel, großflächigem Pruritus, Arthralgie, Gelenkschwellungen und Fieber** vor. Die Patientin willigte in folgende Untersuchung ein... **Wir führten eine einfachblinde, placebokontrollierte parenterale Provokation mit bis zu 1 g Ceftriaxon durch; diese war negativ. Eine einfachblinde, placebokontrollierte orale Provokation mit Ciprofloxacin (375 mg) verursachte nach 30 Minuten Gelenkschwellungen, Fieber und purpurne Läsionen mit Socken-ähnlicher Ausbreitung an beiden Unterschenkeln...** Die Läsionen verschwanden eine Woche später ohne therapeutische Behandlung.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.1997.tb02612.x/abstract> → DOI: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb02612.x

#### **9) Fallbericht: Ofloxacin-induzierte allergische Vaskulitis.**

Wir berichten über einen Fall von Ofloxacin-induzierter allergischer Vaskulitis, in welchem der Patient wegen einer schweren Vaskulitis an beiden Beinen **auf plastische Chirurgie angewiesen** war.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8615379>

WEITERE:

#### **Ciprofloxacin-assoziierte leukozytoklastische Vaskulitis.**

<http://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/viewFile/508/505>

#### **Levofloxacin-induzierte kutane leukozytoklastische Vaskulitis: Fallbericht über einen Diabetiker und Überprüfung der Literatur.**

<http://pubs.sciepub.com/ajeid/3/4/3/>

#### **Ciprofloxacin-induzierte kutane Vaskulitis.**

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.1997.tb02607.x/full>

**Ciprofloxacin-induzierte Vaskulitis.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2911319>

**Levofloxacin-assoziierte Nephrotoxizität und Purpura.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196055>

**Ciprofloxacin-assoziierte renale Vaskulitis.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7645562>

**Ciprofloxacin-induzierte ANCA-negative kutane und renale Vaskulitis—Rückbildung nach Absetzen des Wirkstoffs.**

<https://academic.oup.com/ndt/article/22/2/660/1885713/Ciprofloxacin-induced-ANCA-negative-cutaneous-and>

**Ciprofloxacin-induziertes Immunvaskulitis-Syndrom.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8262601>

**Ciprofloxacin-induzierte Immunvaskulitis.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7941927>

**Immunvaskulitis durch Ofloxacin.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1837182/pdf/bmj00243-0033.pdf>

**Ungewöhnliche Nebenwirkungen von Ciprofloxacin: Purpurne Eruptionen und lokale Vasospasmen.**

[http://journals.lww.com/pidj/Citation/1995/06000/UNUSUAL\\_ADVERSE\\_EFFECTS\\_OF\\_CIPROFLOXACIN\\_PURP\\_URIC.17.aspx](http://journals.lww.com/pidj/Citation/1995/06000/UNUSUAL_ADVERSE_EFFECTS_OF_CIPROFLOXACIN_PURP_URIC.17.aspx)

**AORTENANEURYSMA UND AORTENDISSEKTION****1) Fluorchinolone und Kollagen-assoziierte schwerwiegende Nebenwirkungen: Eine Längsschnitt-Kohortenstudie.**

Fluorchinolonanwendungen sind mit anschließenden Sehnenrupturen assoziiert und können auch Aortenaneurysmen begünstigen... In der Aortenwand dominieren **Kollagen Typ I und III**, was nahelegt, dass ein Arzneimittel, welches Sehnenrupturen verursacht, auch zu Aortenaneurysmen beitragen könnte. Tatsächlich weisen Obduktionsergebnisse bei Aortenaneurysmen und Aortendissektionen auf Anomalien des Kollagengehalts, der Kollagenkonzentration und der Kollagenratio hin. **Obwohl sich Aortenaneurysmen typischerweise langsam entwickeln, legen unsere Daten nahe, dass Fluorchinolonverordnungen zu akuten Aneurysmenentwicklungen und -rupturen beitragen können... Die Reduktion unnötiger Fluorchinolonverordnungen wäre eine einfache und modifizierbare Maßnahme, um das Patientenrisiko für Aortenaneurysmen zu senken.**

<http://bmjopen.bmj.com/content/5/11/e010077.full>

**2) Einfluss von Ciprofloxacin und verschiedenen Hämofiltrat-Fraktionen vom Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auf Tenozyten des Menschen in vitro.**

Im Rahmen dieser Arbeit konnte das tendotoxische Potential von Ciprofloxacin, einem wichtigen Vertreter der Substanzgruppe der Chinolone in allen getesteten Konzentrationen nachgewiesen werden.

Immunhistochemisch konnte der **Verlust an extrazellulärer Matrix bereits bei den niedrigsten getesteten Ciprofloxacin-Konzentrationen von 1 und 3 mg/l Medium** anhand einer **Reduktion des Hauptmatrixproteins Kollagen Typ I** nachgewiesen werden.

<http://edoc.rki.de/documents/dissertationen/askar-mona-2010-11-19/PDF/askar.pdf>

### 3) Risiko für Aortendissektion und Aortenaneurysma bei Patienten mit oraler Fluorchinolonanwendung.

Kollagen ist ein Bestandteil der Sehne und der extrazellulären Matrix der Aortenwand. Da Fluorchinolone einen Kollagenabbau verursachen können, der zu Sehnenschäden führt, gibt es Bedenken, dass Fluorchinolone mit demselben Mechanismus Aortenaneurysmen und -dissektionen verursachen oder verschlimmern. Unseres Wissens wurde diese Hypothese nicht in Humanstudien untersucht...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26436523> → DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.5389

### 4) Vermehrt Aortenläsionen unter oralen Fluorchinolonen.

Eine Fall-Kontroll-Studie in Taiwan erhärtet den Verdacht, dass der Einsatz von Fluorchinolonen mit einem erhöhten Risiko für schwere Kollagenschäden inklusive Aortenaneurysma und -dissektion verbunden sein könnte. Ausgewertet wurden die Daten von knapp 1.500 Patienten, die wegen der genannten Aortenläsionen in der Klinik behandelt werden mussten, und pro Patient 100 gematchten Kontrollpersonen. Eine aktuelle oder kürzliche Einnahme von Fluorchinolonen (innerhalb von 60 Tagen vor dem Ereignis) war mit einem fast 2,5-fach erhöhten Risiko für Aortenläsionen verbunden. Bei Patienten mit länger zurückliegender Chinolon-Therapie (61–365 Tage) wurde der Zusammenhang ebenfalls festgestellt, allerdings in abgeschwächter Form. Die Risikoerhöhung für Aortenaneurysmen oder -dissektionen betrug in dieser Gruppe 50 %. Zwar seien solche Ereignisse selten, aber Ärzte sollten dieses mögliche Sicherheitsrisikos bei Verordnung von Chinolonen bedenken, so die Autoren.

<http://www.iww.de/mr/therapiesicherheit/antibiotika-therapie-vermehrt-aortenlaesionen-unter-oralen-fluorchinolonen-f91861> → <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26436523>

## SCHLAGANFALL

### 1) Chinolone und Schlaganfälle bei älteren Patienten.

Die interessante Beobachtungsstudie von Dr. Luchsinger zum Antibiotikagebrauch und Schlaganfallrisiko bei älteren Patienten zeigte einen unerwarteten 17%-igen Anstieg bei ischämischen Schlaganfällen in der Gruppe mit kurzfristiger Chinoloneinnahme. Die Autoren zogen hier Rauchgewohnheiten als Störfaktor in Betracht, da Patienten mit Rauchgewohnheiten eher Chinolone einnahmen. Sie behaupteten zudem, dass eine belastbare Relation zwischen Chinolonen und erhöhtem Schlaganfallrisiko nicht plausibel sei. Dies ist allerdings disputabel, und die Implikationen sind bedeutend... Chinolone wirken kollagenolytisch und es gibt zahlreiche Berichte über anwendungsbedingte Sehnenrisse. Chinolone stören die Architektur der Sehne, wodurch diese geschwächt wird. Da die fibröse Kappe atherosklerotischer Plaque in der Arterienwand größtenteils aus einer kollagenreichen extrazellulären Matrix besteht, ist es möglich, dass Chinolone die fibröse Kappe durch Schädigung des Kollagens temporär schwächen, wodurch diese anfälliger für Rupturen wäre. Das könnte eine Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse und ischämischer Schlaganfälle begünstigen. Diese Hypothese wird prospektiv untersucht werden müssen...

[http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(02\)01028-8/abstract](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(02)01028-8/abstract)

### 2) Frühe systemische Infektionsprophylaxe nach Schlaganfällen. Eine randomisierte klinische Studie.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Levofloxacin die Chance auf eine Schlaganfall-Erholung trotz einer Anpassung weiterer möglicher Prognosefaktoren signifikant reduzierte... Wir bestätigen die schädlichen Wirkungen von Levofloxacin, wie sie in explorativen Analysen bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall dokumentiert wurden.

<http://stroke.ahajournals.org/content/36/7/1495>

### 3) Auswirkungen von Antibiotikaklassen auf die Schlaganfallprognose.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Gabe des Fluorchinolonantibiotikums Enrofloxacin einen Tag nach dem transienten Verschluss der mittleren Zerebralarterie von nicht-infizierten Tieren tiefgreifende Auswirkungen auf die Schlaganfallprognose hat, zumindest bezüglich der Rotarodleistungen. Der Mechanismus, mit welchem das Antibiotikum die Prognose beeinflusst, ist unklar, erfordert jedoch weitere Untersuchungen, da diese Wirkstoffgruppe häufig im klinischen Alltag eingesetzt wird.

<http://stroke.ahajournals.org/content/46/8/2287>

# GENOTOXIZITÄT UND MUTAGENITÄT

## 1) Genotoxische und zytotoxische Wirkungen des antibakteriellen Arzneimittels Ciprofloxacin auf humane Lymphozyten in vitro.

Aus unseren in vitro-Untersuchungen geht **deutlich** hervor, dass Ciprofloxacin zytotoxische und genotoxische Effekte in humanen Lymphozyten verursacht... Dieses Ergebnis kann als **Warnzeichen** für einen unbedachten und unkritischen Gebrauch dieses Arzneimittels betrachtet werden.

[http://www.nmcth.edu/images/gallery/Editorial/xRZVmps\\_ambulkar.pdf](http://www.nmcth.edu/images/gallery/Editorial/xRZVmps_ambulkar.pdf)

## 2) Ciprofloxacin: DNA Topoisomerase II-Gift in vivo.

Angesichts der gegenwärtigen signifikanten in vivo-Daten zur genotoxischen und klastogenen Wirkungen auf die DNA-Topoisomerase II von Säugetieren sollte Ciprofloxacin zurückhaltend verordnet werden... Diese Studie wurde durchgeführt, weil CP-115953 und **CP-67015** [siehe 3]), die eine extreme strukturelle Ähnlichkeit mit Ciprofloxacin aufweisen, stark giftig auf die eukaryotische Topoisomerase II wirken. Erwartungsgemäß verursachte Ciprofloxacin eine signifikante konzentrationsabhängige Zunahme von Chromosomenaberrationen... **Die niedrigste Dosis, die signifikante klastogene Effekte auslöste, betrug 6 mg/kg KG** [= 420 mg bei einer 70 Kg schweren Person]...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7678175> → DOI: 10.1016/0165-7992(93)90029-U

## 3) Chinolone: Geschichte und Einführung.

Es besteht kein Zweifel daran, dass **CP-67015 extrem toxisch auf Säugetierzellen wirkt**, da diese Substanz in vitro und in vivo **verheerende mutagene und klastogene Wirkungen bei niedrigen Konzentrationen** verursacht.

(Quelle: Smith, JT, Zeiler, HJ, in: Kuhlmann, J et al. (Hgg.), Quinolone Antibacterials. Berlin/Heidelberg 1998, S. 4.)

## 4) Chinolonwirkungen im SOS-Chromotest und bei der Synthese von Biomakromolekülen.

Wir untersuchten genotoxische Wirkungen von Chinolonantibiotika (Ciprofloxacin, Enoxacin, Nalidixinsäure, Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin) auf einen selektierten mutierten E. Coli-Stamm. Die Genotoxizität wurde mittels SOS-Antwort bestimmt. **Die stärkste SOS-Antwort wurde durch Ciprofloxacin ausgelöst, der niedrigste Wert wurde bei Nalidixinsäure beobachtet...** Auch Power und Phillips präsentierten Ciprofloxacin, das **nur geringfügig schwächer war als das bekannte Mutagen Mitomycin C**, als stärksten Auslöser einer SOS-Antwort... Es gibt keine Evidenz für Effekte der Chinolone auf Eukaryoten *in vivo*. In dieser Hinsicht sind unsere Daten nicht konsistent, aber **der DNA-schädigende Effekt ist eindeutig**. Diese Eigenschaft könnte in Verbindung mit der potentiellen Mutagenität tiefgreifende Auswirkungen auf ihre Verwendbarkeit als therapeutische Substanzen haben.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9449772> → DOI: 10.1007/BF02814622.

## 5) Identifikation von Fluorchinolonantibiotika als Hauptquelle von umuC-Genotoxizität in ungereinigtem Krankenhausabwasser.

Die in dieser Studie präsentierten Ergebnisse legen nahe, dass Fluorchinolonantibiotika, insbesondere Ciprofloxacin, für den Großteil der in Stichproben des Krankenhausabwassers mittels umuC-Test detektierten genotoxischen Wirkungen verantwortlich sind... Wir fanden **stark genotoxische Wirkungen** im umuC-Test, als wir Urinproben von Patienten untersuchten, die Ciproxin erhielten. Die Urinproben induzierten das umuC-System **in Verdünnungen von bis zu 1:20.000...** [Die Autoren weisen zudem darauf hin, dass Ciprofloxacin ein stärkeres genotoxisches Potential aufweist als die gesundheitsschädlichen Arzneimittel Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin, Fluoruracil, Metronidazol, Dacarbazin und Mitomycin C.]

[http://lib.gig.ac.cn/local/ejournal/ETC/ETC1998/1703/ETC-1998-17\(3\)-377-382.pdf](http://lib.gig.ac.cn/local/ejournal/ETC/ETC1998/1703/ETC-1998-17(3)-377-382.pdf)

## 6) Antibiotika-induzierte DNA-Schäden: Chinolone.

Einige Chinolone verursachten **extrem starke DNA-schädigende Wirkungen** in Abwesenheit eines exogenen Stoffwechselsystems. Die höchsten SOS-Antworten erfolgten bei **Sparfloxacin, Ciprofloxacin und Norfloxacin**, wohingegen Pipemidinsäure [nicht-fluoriert], Cinoxacin [nicht-fluoriert] und Nalidixinsäure [nicht-fluoriert] nur

schwach genotoxisch wirkten.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21559652>

#### **7) Modulation der Genexpression von *Salmonella* durch subinhibitorische Chinolonkonzentrationen.**

Unsere Studien deuten an, dass ältere und jüngere Fluorchinolone wie z. B. Moxifloxacin, Levofloxacin und Gatifloxacin **starke Auslöser transienter mutagener Mechanismen** wie z. B. der SOS-Antwort sind. Die multiplen, mutagenen und anderen Wirkungen subinhibitorischer Fluorchinolone können mit deren prädominanter Rolle als **Aktivatoren der Stressantwort** erklärt werden... **Da alle beobachteten Wirkungen bei nicht-letalen Konzentrationen auftraten, lässt sich prognostizieren, dass es während einer Fluorchinolonthherapie zu einer Vielzahl unerwünschter Wirkungen kommen kann.** Unsere Untersuchungen sind insbesondere im Hinblick auf zwei kürzlich veröffentlichte Studien von Dethlefsen et al. relevant, in denen **tiefgreifende Wirkungen auf das menschliche Mikrobiom** nach Verabreichung therapeutischer Ciprofloxacinkonzentrationen beschrieben wurden. Diese Arbeiten haben gezeigt, dass die Verabreichung dieses Fluorchinolons den stabilen Zustand der mikrobiellen Population unterbricht. **Da Fluorchinolone potente Breitbandantibiotika sind, wäre zu erwarten, dass sie bei vielen Vertretern des Mikrobioms permanente Verhaltensänderungen mit weitreichenden Auswirkungen auf Gesundheit und Krankheit verursachen.**

<http://www.nature.com/ja/journal/v64/n1/full/ja2010137a.html>

#### **8) Fluorchinolon-induzierte schwere, dauerhafte, multisymptomatische Nebenwirkungen.**

Es wurde beobachtet, dass Fluorchinolone eine **verzögert einsetzende mitochondriale Toxizität** (z. B. **mitochondriale Depletion und Mutation**) und **Zytotoxizität** induzieren und somit das Fundament für verzögert einsetzende Fluorchinolon-assoziierte Nebenwirkungen legen.

<http://www.saferpills.org/wp-content/uploads/2014/10/FQ-induced-serious-persistent-multisx-adverse-effects-BMJ-Case-Reports.pdf>

#### **9) Wichtiger Hinweis:**

Wir entwickelten eine sehr kalte Landschaft. Das heißt, wir verwendeten Cipro, **ein hochmutagenes Antibiotikum** mit einer minimalen Hemmkonzentration von nur 50 nM [0.016 mg/l].

(Quelle: Austin, RH, Free Energies, Landscapes, and Fitness in Evolution Dynamics, in: Wall, ME (Hg.), Quantitative Biology: From Molecular to Cellular Systems. Boca Raton, FL 2013, S. 18.)

# HAUT

## TOXISCHE EPIDERMALNE NEKROLYSE (TEN)

### 1) Ein tödlich verlaufender Fall von Ciprofloxacin-induzierter toxischer epidermaler Nekrolyse.

Eine 25-jährige Patientin stellte sich mit Halsschmerzen beim Hausarzt vor, der ihr zweimal täglich 500 mg Ciprofloxacin oral verordnete. Nach 3-4 Tagen entwickelte sie multiple orale Läsionen im gesamten Bereich der Mundhöhle, denen 1-2 Tage später multiple rötlich-braune Läsionen und flüssigkeitsgefüllte Vesikel am ganzen Körper folgten, begleitet von Trockenheit und einer Ablösung der Lippen Schleimhaut, Rötungen und Fieber mit Absonderungen aus beiden Augen... Die Patientin kam eine Woche später in ein Tertiärzentrum und wurde dort auf die dermatologische Abteilung aufgenommen... Nachdem die Läsionen mehr als 30% der Körperoberfläche betrafen, wurde eine TEN diagnostiziert. Als Standardbehandlung wurden injizierbares Hydrocortison, Amoxicillin und Ranitidin verabreicht. Hinzu kamen orales Tetracyclin, Eisen, Vitamin B-Komplex, Calciumcarbonat und Betnesol und zur lokalen Applikation Flusid-B-Salbe, Dologel MP, Relub-Augentropfen, Tobramycin-Augentropfen, Lacrigel-Augentropfen und Kaliumpermanganat. **Aber die Patientin zeigte keine Erholungstendenz und starb nach 5 Tagen an einer Septikämie.**

[https://www.researchgate.net/publication/276439054\\_Fatal\\_case\\_of\\_ciprofloxacin\\_induced\\_Toxic\\_epidermal\\_necrolysis](https://www.researchgate.net/publication/276439054_Fatal_case_of_ciprofloxacin_induced_Toxic_epidermal_necrolysis)

### 2) Levofloxacin-induzierte tödlich verlaufende toxische epidermale Nekrolyse.

Ein **gesunder 15-jähriger Patient** mit einem Körpergewicht von 58 Kg wurde in eine privatwirtschaftliche Gesundheitseinrichtung eingewiesen, in der er sich einer nasalen Polyektomie unterzog. Er wurde anschließend mit einmal täglich 500 mg Levofloxacin behandelt. Der Patient wurde am nächsten Tag aus der Klinik entlassen und angewiesen, das Arzneimittel für 9 weitere Tage einzunehmen. Er verneinte die Anwendung anderer Medikamente. Am neunten Tag der Levofloxacineinnahme kehrte der Patient mit Fieber, Gelenkschmerzen, schwerer Erschöpfung und einem juckenden Ausschlag an allen Extremitäten, Abdomen und Rücken in die Klinik zurück. Er wurde an das lokale Universitätskrankenhaus überwiesen... Trotz aller Bemühungen starb der Patient 57 Stunden nach der Krankenhausaufnahme... **Nach derzeitigem Stand (28. April 2005) wurden viele Fälle von lebensbedrohlicher TEN in Verbindung mit unterschiedlichen Fluorchinolonen berichtet, von denen einige tödlich verliefen.**

[https://www.researchgate.net/publication/7855432\\_Levofloxacin-induced\\_fatal\\_toxic\\_epidermal\\_necrolysis](https://www.researchgate.net/publication/7855432_Levofloxacin-induced_fatal_toxic_epidermal_necrolysis)

### 3) Sparfloxacin-induzierte toxische epidermale Nekrolyse.

Ein 17-jähriger Patient mit dreitägigem Husten und Fieber erhielt am ersten Behandlungstag 400 mg und an zwei Folgetagen jeweils 200 mg Sparfloxacin. Am dritten Behandlungstag wurde der Patient in unserem Zentrum wegen eines großflächigen blasenbildenden Ausschlags mit Beteiligung der Augen und der oralen und nasalen Mukosa hospitalisiert. Seine Haut löste sich zu mehr als 60% ab, woraufhin eine TEN diagnostiziert wurde... Sparfloxacin wurde abgesetzt und der Patient erhielt eine 4-tägige Behandlung mit injizierbarem Pheniramin und intravenösem Prednisolon... Am fünften Behandlungstag wurde bei konstanter Überwachung des Patienten auf einer Intensivstation orales Prednisolon bis zum 19. Tag verabreicht... Aufgrund von nachgewiesenen sensitiven Kulturen wurde er während des Krankenhausaufenthalts mit unterschiedlichen intravenösen Antibiotika behandelt... Während dieser Phase besserte sich sein Zustand graduell, aber am 22. Tag **starb er an den Folgen einer vermuteten Lungenembolie.**

<http://www.bioline.org.br/request?dv03014>

### 4) Ciprofloxacin-induzierte toxische epidermale Nekrolyse: ein Fallbericht.

Wir berichten über den gut dokumentierten Fall einer **tödlich** verlaufenden Ciprofloxacin-induzierten TEN bei einem 50-jährigen Patienten, der wegen einer bakteriellen Infektion eines Ulcus cruris venosum in Behandlung war... **Der Patient wies keine Anzeichen auf, die für eine TEN prädisponierten**, wurde mit keinem anderen Medikament außer Ciprofloxacin behandelt (zweimal täglich 500 mg) und entwickelte die klinischen Symptome einer TEN in einem zeitlichen Verlauf, der mit einer arzneimittelinduzierten TEN kompatibel ist.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9310730>

### 5) Levofloxacin-induzierte toxische epidermale Nekrolyse.

Die toxische epidermale Nekrolyse (TEN) ist eine schwere bullöse Dermatitis mit einer Mortalitätsrate von 30% bis 35%. Fluorchinolone, insbesondere Ciprofloxacin, wurden in Fällen von TEN verdächtigt. Allerdings gibt es wenig veröffentlichte Informationen zur Levofloxacin-induzierten TEN. Wir berichten über einen **tödlich** verlaufenden Fall von Levofloxacin-induzierter TEN.

[http://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(10\)60521-2/abstract](http://www.annallergy.org/article/S1081-1206(10)60521-2/abstract)

### 6) Tödlich verlaufende Ciprofloxacin-induzierte toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom): Ein Fallbericht und Überprüfung der Literatur.

Wir präsentieren den gut dokumentierten Fall einer tödlich verlaufenden Ciprofloxacin-induzierten TEN. Dieser Fallbericht ergänzt die Evidenz zur selten auftretenden Ciprofloxacin-assoziierten TEN. Medizinisches Fachpersonal sollte bei Patienten, die Ciprofloxacin einnehmen, auf Anzeichen einer TEN achten und das Arzneimittel **unverzüglich absetzen**.

[https://www.researchgate.net/publication/289163593\\_Fatal\\_ciprofloxacin-induced\\_toxic\\_epidermal\\_necrolysis\\_Lyell\\_syndrome\\_A\\_case\\_report\\_and\\_review\\_of\\_the\\_literature](https://www.researchgate.net/publication/289163593_Fatal_ciprofloxacin-induced_toxic_epidermal_necrolysis_Lyell_syndrome_A_case_report_and_review_of_the_literature)

### 7) Ciprofloxacin-induzierte toxische epidermale Nekrolyse (TEN) bei einer Neunzigjährigen: ein Fallbericht.

Eine 93-jährige Patientin entwickelte großflächige Hautläsionen, nachdem sie wegen einer Harnwegsinfektion mit Ciprofloxacin behandelt wurde. Die Hautbiopsie erbrachte den Nachweis einer TEN. **Sie starb innerhalb von 48 Stunden** nach dem Auftreten der Hautzeichen trotz aktiver Maßnahmen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15115708>

### 8) Ofloxacin: Eine wahrscheinliche Ursache einer toxischen epidermalen Nekrolyse.

Ein 75-jähriger Patient erhielt 23.6 Gramm Ofloxacin während einer 51-tägigen Epididymitisbehandlung. Er entwickelte eine schwere Hautreaktion, die als TEN diagnostiziert wurde. **Der Patient starb aufgrund von Komplikationen, die auf eine TEN zurückgeführt werden können.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11724089>

### 9) Ofloxacin-induzierte toxische epidermale Nekrolyse.

Bei der toxischen epidermalen Nekrolyse handelt es sich um eine potentiell lebensbedrohliche dermatologische Störung, die durch großflächige Erytheme, Nekrose und bullöse Ablösung der Epidermis und Schleimhautmembranen charakterisiert ist, was zur Häutung und möglicher Sepsis und/oder tödlichen Reaktionen führt... Ein 42-jähriger Patient stellte sich mit schnell fortschreitenden Hautablösungen vor. Der Patient berichtete über die Einnahme von Ofloxacin wegen Abdominalschmerzen und Diarrhö. **Nach 2 Tagen entwickelte er am ganzen Körper akute erythematöse Ausschläge...** Die Läsionen bildeten sich innerhalb weniger Wochen zurück und hinterließen eine postinflammatorische Pigmentierung am Körper... Nach unserer Kalkulation hatte unser Patient ein Mortalitätsrisiko von 12.1%.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4134634/>

### 10) Generalisierter Krampfanfall und toxische epidermale Nekrolyse nach Levofloxacinexposition.

Wir berichten über den Fall einer Patientin mit Ciprofloxacin-Allergie, die **nach einer Einzeldosis** Levofloxacin tonisch-klonische Krampfanfälle und eine TEN entwickelte... Levofloxacin wurde nach der Aufnahme in unser Krankenhaus abgesetzt und es wurden keine Antikonvulsiva verordnet. Die Patientin blieb bei der Entlassung eine Woche später frei von Krampfanfällen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15827068>

### 11) Eine systematische Überprüfung des Arzneimittel-induzierten Steven-Johnson-Syndroms und der toxischen epidermalen Nekrolyse in der indischen Population.

Wir führten eine systematische Überprüfung der veröffentlichten Evidenz zu Arzneimittel-induzierten Fällen von SJS und TEN in der indischen Population durch. Zu den ursächlichen Substanzen zählten primär Antimikrobiotika (37.27%), Antiepileptika (35.73%) und NSAID (15.93%). **Carbamazepin** (18.25%) [siehe 12)], Phenytoin (13.37%), **Fluorchinolone** (8.48%) und Paracetamol (6.17%) waren die am häufigsten genannten Arzneimittel.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23619444>

## **12) Therapeutische Wirkungen von Ciprofloxacin auf die Pharmakokinetik von Carbamazepin bei gesunden erwachsenen männlichen Probanden.**

Carbamazepin ist ein Arzneimittel, welches die Enzyme CYP1A2 und CYP3A4 induziert und langfristig von epileptischen Patienten eingenommen wird. Während des Therapieverlaufs erleiden diese Patienten grundsätzlich andere Erkrankungen wie z. B. Harnwegsinfektionen, Atemwegsinfektionen, Haut- und Weichgewebeeinfektionen etc. Um diese zu behandeln, **verordnen Ärzte häufig Fluorchinolone wie z. B. Ciprofloxacin (ein CYP1A2-Inhibitor) in Kombination mit Carbamazepin (CBZ).** Hieraus können Interaktionen resultieren, die unerkannt bleiben und zu unvorhersehbarer Toxizität, unerwünschten Wirkungen oder sogar therapeutischem Versagen führen können... Das Wissen bezüglich der Interaktionen zwischen Ciprofloxacin und CBZ wäre hilfreich für die pharmazeutische Industrie und Ärzte und ein Segen für den Patienten.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21190921>

## **13) Retrospektive Analyse des Steven-Johnson-Syndroms und der toxischen epidermalen Nekrolyse während eines Zeitraums von 5 Jahren in Nord-Karnataka, Indien.**

Insgesamt wurden 22 Patienten mit SJS-TEN untersucht. Bei 11 Patienten waren Antiepileptika das kausale Arzneimittel, in 7 Fällen waren es Antimikrobiotika. **Die Regeneration verlief in Fällen von Antiepileptika-induzierter SJS-TEN wesentlich schneller als bei Ofloxacin...** Das in Indien häufig verwendete Antibiotikum Ofloxacin kann eine tödlich verlaufende SJS-TEN verursachen. **Fälle von Ofloxacin-induzierter SJS-TEN haben im Vergleich mit Antiepileptika eine höhere Morbidität und Mortalität.**

[http://www.ijp-online.com/article.asp?issn=0253-](http://www.ijp-online.com/article.asp?issn=0253-7613;year=2013;volume=45;issue=1;spage=80;epage=82;aulast=Naveen)

[7613;year=2013;volume=45;issue=1;spage=80;epage=82;aulast=Naveen](http://www.ijp-online.com/article.asp?issn=0253-7613;year=2013;volume=45;issue=1;spage=80;epage=82;aulast=Naveen)

## **14) Ein Bericht über fünf Fälle von Fluorchinolon-induzierter epidermaler Nekrolyse in einem Lehrkrankenhaus in Nord-Karnataka.**

**In letzter Zeit nehmen die Berichte über Fluorchinolon-induzierte Fälle von SJS/TEN zu.** Unsere diesbezüglich durchgeführte retrospektive Studie stellt fünf solcher Fälle dar... **In unserer Studie waren Fluorchinolone unter allen antimikrobiellen Substanzen am häufigsten mit SJS/TEN assoziiert, was womöglich auf deren hohe Verordnungszahlen zurückzuführen ist...** Mehr als 50% aller Patienten, die eine TEN überleben, leiden unter den **Langzeitfolgen** der Erkrankung.

[https://www.researchgate.net/publication/283724719\\_A\\_REPORT\\_OF\\_FIVE\\_CASES\\_OF\\_FLUOROQUINOLONE-INDUCED\\_EPIDERMAL\\_NECROLYSIS\\_AT\\_A\\_TERTIARY\\_CARE\\_TEACHING\\_HOSPITAL\\_IN\\_NORTHERN\\_KARNATAKA](https://www.researchgate.net/publication/283724719_A_REPORT_OF_FIVE_CASES_OF_FLUOROQUINOLONE-INDUCED_EPIDERMAL_NECROLYSIS_AT_A_TERTIARY_CARE_TEACHING_HOSPITAL_IN_NORTHERN_KARNATAKA)  
[A](#)

WEITERE:

Ofloxacin-induzierte toxische epidermale Nekrolyse.

[https://www.medicaljournals.se/acta/content\\_files/download.php?doi=10.2340/00015555-0912](https://www.medicaljournals.se/acta/content_files/download.php?doi=10.2340/00015555-0912)

Mit intravenösen Immunglobulinen behandelte Levofloxacin-induzierte toxische epidermale Nekrolyse.

<http://www.annals.edu.sg/pdf/39VolNo8Aug2010/V39N8p660.pdf>

Levofloxacin-induzierte toxische epidermale Nekrolyse: Erfolgreiche Therapie mit Omalizumab (Anti-IgE) und Prednisolon-Stoßtherapie.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027856/>

Levofloxacin- und Furazolidon-induzierte toxische epidermale Nekrolyse

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3847257/>

Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse vermutlich induziert durch Norfloxacin.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112256/>

Ofloxacin-induzierte TEN: Ein Fallbericht.

<http://www.ejbps.com/admin/download/article/dm9sdW1lXzNfbWFyY2hfaXNzdWVfMy8xNDU2NzQyNjM2LnBkZg==>

Toxische epidermale Nekrolyse und Agranulozytose: Seltene Nebenwirkungen von Ciprofloxacin.

<http://www.bioline.org.br/pdf?ms09084>

Trovafloxacin-induzierte fulminante toxische epidermale Nekrolyse.

<http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/521745>

Levofloxacin-induziertes Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse: Fallberichte

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127638/>

Ciprofloxacin-induzierte toxische epidermale Nekrolyse.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8305780>

Norfloxacin-induzierte toxische epidermale Nekrolyse.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713789>

Levofloxacin-induzierte toxische epidermale Nekrolyse bei einem älteren Patienten.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12066972>

Ciprofloxacin-induzierte toxische epidermale Nekrolyse bei einem Patienten mit systemischem Lupus erythematodes.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14735388>

## HAUTKREBS

### 1) Mitochondriale Schäden in kultivierten humanen Hautfibroblasten nach Photosensibilisierung durch Fluorchinolone.

In einer mikrofluorometrischen Untersuchung demonstrieren wir mittels Rhodamin 123, dass Norfloxacin und Ciprofloxacin unter Bestrahlung mit UVA schnell mitochondriale Membranbestandteile schädigen....

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11195848>

### 2) Withdrawal Assessment Report for Garenoxacin Mesylate (garenoxacin) EMEA/H/C/747.

Im Photoklastogenitätstest mit CHO-Zellen zeigte sich, dass Garenoxacin klastogen wirkte, was auch für Ciprofloxacin und Lomefloxacin galt.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Application\\_withdrawal\\_assessment\\_report/2010/01/WC500067888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500067888.pdf)

### 3) Photogenotoxizität phototumorigen wirkender Fluorchinolonantibiotika im Comet-Assay.

Bei Fluorchinolonkonzentrationen, die einen minimalen Verlust der Zelllebensfähigkeit induzierten (Neutralrot-Test), verursachten die untersuchten Verbindungen DNA-Bruchstücke in der Reihenfolge BAYy3118 Norfloxacin Ciprofloxacin Lomefloxacin Fleroxacin Nalidixinsäure... Die vorläufige Evidenz, dass Ciprofloxacin durch Photosensibilisierung DNA-Läsionen hervorruft, die einer Exzisionsreparatur bedürfen, kann auf eine Produktion mutagenerer Läsionen hindeuten.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-1097.1997.tb03160.x/full>

### 4) Ciprofloxacin inhibiert die Proliferation von Jurkat-Zellen und fördert die Entstehung von Aneuploidien.

Unsere Beobachtungen deuten an, dass Ciprofloxacinkonzentrationen, die zur Auslösung eines programmierten Zelltods unzureichend sind, die Zellproliferation durch eine Hemmung der Zellteilung

unterbrechen können. Die chromosomale Instabilität solcher Zellen kann das Krebsrisiko zumindest potentiell erhöhen.

[http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/04\\_10/pdf/233\\_04\\_10\\_article.pdf](http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/04_10/pdf/233_04_10_article.pdf)

#### **5) Antibakterielle Chinolone: Eine neue Klasse photochemischer Karzinogene.**

Fluorchinolone müssen weiter untersucht werden, da sie potentiell photokarzinogene Eigenschaften aufweisen.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1011134496074258>

#### **6) Hemmung der DNA-Reparatur durch UVA-Lichtaktivierung von Fluorchinolonen und Vemurafenib.**

Während der UVA-Lichtaktivierung von 6-TG, Ciprofloxacin und Ofloxacin wurde ein freies Radikal generiert, welches weitreichende Proteinschäden verursachte. Dieser Vorgang war insbesondere mit Schädigungen der DNA-Reparaturproteine assoziiert und reduzierte die Effektivität der Nucleotid-Exzisionsreparatur...

Ungeachtet ihrer unterschiedlichen Mechanismen bezüglich der Hemmung der Nucleotid-Exzisionsreparatur verbanden sich alle von uns untersuchten Wirkstoffe mit UVA und verhinderten so die Entfernung von UVB-Photoprodukten aus intakten Zellen. Diese Beobachtung ist im Hinblick auf Hautkrebsrisiken bedeutend...

Ciprofloxacin und Ofloxacin wirken bei Mäusen photokarzinogen, und Fluorchinolone können mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko assoziiert sein.... Grundsätzlich ist zu erwarten, dass kürzere

Antibiotikabehandlungen mit einem entsprechend geringeren Risiko für weißen Hautkrebs einhergehen. Allerdings könnte prophylaktisches Ciprofloxacin, insbesondere bei immunsupprimierten transplantieren Patienten, dieses Risiko signifikant erhöhen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4267641/>

#### **7) Berichtete Anwendung von photosensibilisierenden Medikamenten und Basalzell- und Plattenepithelkarzinome der Haut: Ergebnisse einer populationsbasierten Fallkontrollstudie.**

Photosensibilisierende Substanzen, insbesondere Fluorchinolonantibiotika, verursachten im Tierversuch mit UV-Strahlung benigne und maligne Hautläsionen, speziell Plattenepithelkarzinome. Trotz des Potentials dieser photosensibilisierenden Substanzen, UV-Licht-assoziierten Hautkrebs zu verstärken, gibt es zu diesem Aspekt überraschend wenige epidemiologische Daten...

[https://www.researchgate.net/profile/Robert\\_Stern/publication/232776000\\_Reported\\_Use\\_of\\_Photosensitizing\\_Medications\\_and\\_Basal\\_Cell\\_and\\_Squamous\\_Cell\\_Carcinoma\\_of\\_the\\_Skin\\_Results\\_of\\_a\\_Population-Based\\_Case-Control\\_Study/links/54997c5d0cf22a8313961ec0.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Robert_Stern/publication/232776000_Reported_Use_of_Photosensitizing_Medications_and_Basal_Cell_and_Squamous_Cell_Carcinoma_of_the_Skin_Results_of_a_Population-Based_Case-Control_Study/links/54997c5d0cf22a8313961ec0.pdf)

#### **8) Frontbericht:**

Ein junger männlicher Patient aus unserem Krankenhaus, der wegen einer multiresistenten Tuberkulose langfristig mit Ciprofloxacin behandelt wurde, entwickelte eine chronische Photosensibilität und hochaggressive rezidivierende und metastatische Plattenepithelkarzinome im Gesicht (persönliche Erfahrung).

(Quelle: Goncalo M, Gimenez-Arnau AM, Drug Photosensitivity, in: Katsambas AD et al. (Hgg.), European Handbook of Dermatological Treatments (3<sup>rd</sup> Ed.). Heidelberg/New York 2015, S. 242.)

### **FIXE ARZNEIMITTELREAKTION**

#### **1) Ciprofloxacin-induzierte bullöse fixe Arzneimittelreaktion: Drei Fallberichte.**

Alle drei Patienten stellten sich mit Läsionen am Körper nach Ciprofloxacineinnahme vor. Die Symptome bestanden in einem brennenden Gefühl und Juckreiz... Die fixe Arzneimittelreaktion präsentiert sich hauptsächlich in Form von gut abgrenzbaren, runden oder ovalen juckenden Plaques, die aus dunkelvioletten oder bräunlichen Erythemen und Ödemen hervorgehen, sowie gelegentlich auftretenden vesikulären oder bullösen Läsionen an den Lippen, der Hüfte, dem Kreuzbein oder den Genitalien... Die Behandlung besteht in einer Bekämpfung der ursächlichen Substanz mit oralen und topischen Steroiden, Pflegecremes und oralen Antihistaminika. Obwohl die fixe Arzneimittelreaktion gewöhnlich nicht letal verläuft, kann sie aus ästhetischen Gründen sehr unangenehm werden, vor allem, wenn sie an ursprünglich betroffenen Stellen wieder ausbricht und eine residuelle Hyperpigmentierung hinterlässt.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408714/>

## **2) Nicht pigmentierende fixe Arzneimittelreaktion durch Fluorchinolone.**

Fluorchinolone wurden, abgesehen von ihrer **häufigen Nennung im Zusammenhang mit fixen Arzneimittelreaktionen**, für eine Bandbreite an kutanen Nebenwirkungen verantwortlich gemacht, wie z. B. Exantheme, Urtikaria, Angioödeme, exfoliative Dermatitis, Photosensibilität, akute generalisierte exanthematische Pustulose, Vaskulitis, Anaphylaxie und Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse... Da Fluorchinolone als Auslöser einer fixen Arzneimittelreaktionen **in einer bedenklichen Anzahl von Fällen angeschuldigt** wurden, möchten wir die Möglichkeit hervorheben, dass diese Arzneimittelklasse auch nicht-pigmentierende fixe Arzneimittelreaktionen auslösen kann.

[http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378-](http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2017;volume=83;issue=1;spage=108;epage=112;aulast=Gupta)

[6323;year=2017;volume=83;issue=1;spage=108;epage=112;aulast=Gupta](http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2017;volume=83;issue=1;spage=108;epage=112;aulast=Gupta)

## **STOMATITIS**

### **Fluorchinolone und Stomatitis, ein möglicher Klasseneffekt.**

Die Assoziation zwischen Fluorchinolonen und Stomatitis wird durch eine disproportionale Anzahl von Berichten sowohl in der Lareb- als auch der WHO-Datenbank und den Wirkmechanismus dieser Antibiotika gestützt. Wir vermuten, dass es sich bei der Stomatitis um einen Klasseneffekt handelt, was durch Berichte in der Lareb- und WHO-Datenbank und die Tatsache gestützt wird, dass diese Nebenwirkung in der Fachinformation von Moxifloxacin gelistet ist. Norfloxacin und Levofloxacin sind am deutlichsten mit einer Stomatitis assoziiert, jedoch dürfte diese Assoziation für alle Fluorchinolone gelten. **Daher empfehlen wir, dass Stomatitis in den Fachinformationen von Norfloxacin und Levofloxacin und vorzugsweise in den Fachinformationen aller Fluorchinolone erwähnt wird.** [Von den in Tab. 1 dokumentierten 17 Fällen ist in nur 6 Fällen eine Erholung bekannt].

[http://databankws.lareb.nl/Downloads/kwb\\_2011\\_1\\_fluor.pdf](http://databankws.lareb.nl/Downloads/kwb_2011_1_fluor.pdf)

# IMMUNSYSTEM

## ALLGEMEINE EINSCHÄTZUNGEN

### 1) Allergische Reaktionen auf Chinolone.

Die Häufigkeit von allergischen Reaktionen auf Chinolone scheint **im letzten Jahrzehnt zugenommen** zu haben; mittlerweile zählen Chinolone neben den Betalaktamen womöglich zu den Antibiotika, welche am häufigsten allergische Reaktionen verursachen. In unserer Population (Spanien) sind Chinolone nach antientzündlichen Mitteln und Betalaktamen die **dritthäufigste Ursache bestätigter Immunreaktionen gegen Arzneimittel**, mit einem Anstieg von 0.53% im Jahr 2005 auf 5.96% im Jahr 2009... In zahlreichen Studien wurde über das **Einsetzen allergischer Reaktionen innerhalb von 1 Stunde nach Chinoloneinnahme** berichtet... Es können alle Chinolone involviert sein, obwohl in jüngerer Zeit Ciprofloxacin, Moxifloxacin und Levofloxacin angeschuldigt wurden... Die Diagnose einer allergischen Sofortreaktion ist oft schwer durchführbar, da Hauttests sich als nicht reliabel erwiesen haben. Einige Autoren schätzen Hauttests als nützlich ein, während andere gezeigt haben, dass hierdurch eine bedenkliche Anzahl falsch-positiver Ergebnisse zustande kam. Diese Unterschiede können mit einer **direkten Histaminfreisetzung** durch einige Chinolone erklärt werden. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21659860/> → DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283489bc3

### 2) Immunreaktionen gegen Fluorchinolone.

Fluorchinolonan Antibiotika verursachen **Sofortreaktionen** und **verzögerte allergische Reaktionen** und können auch die **inneren Organe** und **zirkulierende Blutkörperchen** beeinträchtigen. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind nur teilweise verstanden... **Ein T-Zell-vermittelter Pathomechanismus ist wahrscheinlich an exanthematischen Reaktionen, Phototoxizität, hämatologischen Störungen und einer Anzahl direkter organspezifischer Veränderungen beteiligt....** Bei Patienten mit allergischen Sofortreaktionen sollten alle Fluorchinolone vermieden werden. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659258/> → DOI:10.1007/s11882-005-0049-1

## ANAPHYLAXIE

### 1) Fluorchinolon-assoziierte Anaphylaxie bei Spontanmeldungen von Nebenwirkungen in

**Deutschland.** [Stand November 2006; die durchschnittliche Melderate beträgt 2-10%; die Verordnungszahlen stiegen insbesondere für Ciprofloxacin nach 2004 rapide an (Fluorchinolone gesamt 2003: 25.1 Mio. DDD → seit 2006 durchschnittl. 34 Mio. DDD/Jahr)]

Es wurden alle Fluorchinolon-assoziierten Fälle von Anaphylaxie, anaphylaktischem Schock und anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktion, die zwischen dem 1. Januar 1993 und dem 31. Dezember 2004 spontan an das BfArM gemeldet wurden, identifiziert und in bezug auf die diagnostische Korrektheit der Anaphylaxis, den Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel, eine vorherige Anwendung von Fluorchinolonen und die Zeit bis zum Einsetzen der Reaktion bewertet. In 166 von 204 identifizierten Fällen wurden die Diagnose der Anaphylaxie und ein Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel als wenigstens wahrscheinlich eingeschätzt. Moxifloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin und Ofloxacin waren für 90 (54%), 25 (15%), 21 (13%) und 16 (10%) der 166 Fälle verantwortlich... Anaphylaxie scheint mit der Antibiotikaklasse der Fluorchinolone assoziiert zu sein. **Die beobachteten Unterschiede bei Melderaten sollten weiterhin untersucht werden. Eine Fluorchinolon-assoziierte Anaphylaxie kann nach erstmaliger Einnahme der Substanz auftreten.** <https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200629110-00008>

### 2) Fetal Tod bei einer Schwangeren durch Anaphylaxie nach parenteralem Ciprofloxacin. [s. a. Embryotoxizität]

Eine 32-jährige Patientin wurde in der 32. SSW wegen einer schweren Arzneimittelnebenwirkung hospitalisiert. Vor der Krankenhausaufnahme wurde sie wegen abdomineller Schmerzen in einer kommunalen Pflegeeinrichtung aufgenommen. Wegen einer Anämie wurde ihr iv Eisenzucker verabreicht. Da aufgrund der abdominellen Schmerzen eine Infektion vermutet wurde, erhielt sie etwas später iv Ciprofloxacin (500mg/100 ml). Innerhalb von **30 Minuten nach Verabreichung der ersten Dosis** entwickelte die Patientin eine anaphylaktische Reaktion. Sie **erbrach** und klagte über **Kopfschmerzen**. Daraufhin entwickelte die Patientin

einen **Rigor** und generalisierte **Ödeme** mit Angioödem. Die Patientin wurde daraufhin in eine Tertiärzentrum gebracht, wo eine Ciprofloxacin-induzierte Anaphylaxie diagnostiziert wurde. Die Patientin teilte den Klinikern und Gynäkologen mit, dass sie seit der Reaktion keine fetalen Bewegungen mehr wahrnehmen konnte. **Eine daraufhin durchgeführte Sonographie bestätigte den intrauterinen Fruchttod**. Die Patientin wurde medikamentös auf einer Intensivstation betreut, woraufhin sie sich von der Reaktion erholte... Der tote Fetus wurde durch künstlich induzierte Wehen zur Welt gebracht. Am nächsten Tag wurde die Patientin entlassen...

[https://www.innovativepublication.com/admin/uploaded\\_files/IJPP\\_3\(4\)\\_225-226.pdf](https://www.innovativepublication.com/admin/uploaded_files/IJPP_3(4)_225-226.pdf)

### **3) Ciprofloxacin-induzierte anaphylaktoide Reaktion.**

Wir berichten über eine 15-jährige Patientin, die **innerhalb weniger Minuten** nach der Fluorchinoloneinnahme eine anaphylaktoide Reaktion in Form von **Angioödem**, **Schock** und **Bewusstseinsverlust** entwickelte... Nach der Aufnahme in unsere Klinik befand sie sich in einem dekompensierten Schock, welcher auf subkutane Verabreichung von Epinephrin, Flüssigkeitsreanimation (60 ml/kg) und intravenösem Hydrocortison und Diphenhydramin ansprach. Wenige Stunden nach der Behandlung erlangte sie das Bewusstsein zurück.

[https://www.researchgate.net/publication/7230679\\_Ciprofloxacin-induced\\_anaphylactoid\\_reaction](https://www.researchgate.net/publication/7230679_Ciprofloxacin-induced_anaphylactoid_reaction)

### **4) Ciprofloxacin-induziertes Angioödem.**

Ein 50-jähriger Typ-1-Diabetiker und Hochdruckpatient mit Captoprileinnahme wurde in unserer Klinik wegen einer Harnwegsinfektion mit iv Ciprofloxacin behandelt und entwickelte dabei Angioödem mit Beteiligung der oberen Atemwege. Etwa **30 bis 60 Minuten** nach Beginn der intravenösen Infusion von 400 mg Ciprofloxacinlactat entwickelte der Patient einen generalisierten **Pruritus**, **Erytheme** und prominente **Schwellungen** an Gesicht, Lippen und Genitalien mit **Dyspnoe**. Vier Stunden später bemerkte der Patient eine Veränderung seiner Stimme mit **Heiserkeit**, inspiratorischem **Stridor** und **Asphyxie**. Bei der otolaryngologischen Untersuchung zeigte sich ein **Glottisödem**, das eine endotracheale Intubation erforderte. Es wurden Epinephrin, hochdosierte intravenöse Glukokortikoide, Antihistaminika und Sauerstoff verabreicht. Die Intubation wurde 5 Tage lang bis zum Abklingen der Episode aufrechterhalten. Ciprofloxacin und Captopril wurden abgesetzt...

[https://www.researchgate.net/publication/15602089\\_Ciprofloxacin-induced\\_glottic\\_angioedema](https://www.researchgate.net/publication/15602089_Ciprofloxacin-induced_glottic_angioedema)

### **5) Schwere systemische Anaphylaxie durch orales Moxifloxacin: Ein Fallbericht aus China.**

Eine 59-jährige Patientin **ohne bekannte Atopie oder Allergie** wurde wegen einer akuten Atemwegsinfektion mit oralem Moxifloxacin behandelt. **Zehn Minuten** nach der Einnahme von 400 mg Moxifloxacin entwickelte die Patientin einen **Pruritus** und generalisierte **Urtikaria** mit **Angioödem** an beiden Augenlidern. Sie wurde daraufhin in die Notaufnahme einer nahegelegenen Klinik gebracht. Während des Krankentransports entwickelte sie **Dyspnoe**, Angioödem an Ober- und Unterlippe, **Pfeifatmung** und ein **Glottisödem**. Danach schlugen die Symptome in ein allgemeines Unbehagen um. Ein halbe Stunde nach der Moxifloxacineinnahme hatte sie **Bewusstseinsstörungen** und einen **verminderten Blutdruck** (70/40mmHg). Nach der Krankenhausaufnahme wurde die Patientin mittels EKG überwacht und zur Unterstützung der Vitalzeichen mit inhalativem und intravenösem Sauerstoff behandelt. Es wurden umgehend orale Antihistaminika (10 mg Cetirizin) und systemische Kortikosteroide (10mg Dexamethason) verabreicht, zusätzlich wurde eine intramuskuläre Injektion von 5 mg Epinephrin durchgeführt. Innerhalb von 30 Minuten nach Verabreichung der Medikamente bildeten sich die urtikariellen Läsionen und Angioödem bei gleichzeitiger Linderung der Dyspnoe und des Glottisödems zurück... Die Patientin wurde eng überwacht und Blutdruck, Puls und andere Vitalzeichen normalisierten sich innerhalb eines halben Tages... Am folgenden Tag wurde die Patientin entlassen...

[http://www.eaaci.org/meetings/FAAM2016-Abstracts/abstracts/FAAM\\_2016\\_PP184.pdf](http://www.eaaci.org/meetings/FAAM2016-Abstracts/abstracts/FAAM_2016_PP184.pdf)

### **6) Anaphylaktoide Reaktion im Zusammenhang mit Ciprofloxacin: Ein Fallbericht und Überprüfung der Literatur.**

Eine 25-jährige **gesunde Patientin** mit 65 kg Körpergewicht und normaler Nierenfunktion stellte sich mit einer Pyelonephritis vor. Ihr wurden zweimal täglich 500 mg Ciprofloxacin oral und zur Schmerzkontrolle 400 mg Ibuprofen (alle 6 Stunden) verordnet. **Am folgenden Tag** entwickelte sie **Angioödem** und **Lungenödem**, welche vermutlich mit der Ciprofloxacineinnahme assoziiert waren. Nach Abbruch der

Ciprofloxacinbehandlung und Einleitung einer Supportivtherapie mit iv Ceftriaxon (1 g/Tag) erholte sich die Patientin nach einwöchiger Hospitalisierung...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399988>

#### **7) Ciprofloxacin-induzierte akute interstitielle Pneumonie.**

Ciprofloxacin kann eine interstitielle Pneumonie mit akutem Atemwegsversagen induzieren. Dies ist eine wichtige Tatsache, wenn der häufige Einsatz von Ciprofloxacin bei Harnwegsinfektionen bedacht wird.

<http://erj.ersjournals.com/content/23/1/172>

WEITERE:

#### **Pulmonale Toxizität bei Fluorchinolonen.**

<http://ispub.com/IJPM/11/2/9886>

#### **Ein Fall von Ciprofloxacin-induzierter verzögerter Anaphylaxie.**

<https://koreamed.org/SearchBasic.php?RID=2058KJACI%2F2012.32.3.198&DT=1>

#### **Behandlung von Levofloxacin-induzierter Anaphylaxie und akutem Delirium in der Palliativversorgung.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4332133/>

#### **Ein Fall von Levofloxacin-induzierter Anaphylaxie mit erhöhten Serumtryptase-Werten.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3579091/>

#### **Anaphylaxie auf Levofloxacin.**

<http://www.elsevier.es/de-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-articulo-anaphylaxis-levofloxacin-S0301054612002789>

#### **Anaphylaxie durch Levofloxacin.**

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2004.02325.x/abstract>

#### **Anaphylaktoide Reaktion auf Levofloxacin.**

<https://researchconnect.wayne.edu/en/publications/anaphylactoid-reaction-to-levofloxacin>

#### **Systemische Anaphylaxie durch Moxifloxacin.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089346>

#### **Anaphylaktischer Schock durch Moxifloxacin ohne Kreuzreaktivität mit anderen Fluorchinolonen.**

[http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(15\)01875-8/abstract](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(15)01875-8/abstract)

#### **Biphasische Anaphylaxie auf Gemifloxacin.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3486974/>

#### **Anaphylaktischer Schock bei einem Jungen nach oraler Ofloxacineinnahme.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16191274>

#### **Ein Fall von Ofloxacin-induzierter Anaphylaxie.**

<https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1939-4551-8-S1-A92>

## VORLÄUFIGE EXPERIMENTELLE DATEN

### 1) T-Zell-vermittelte allergische Reaktionen auf Chinolone: Mechanismen und Kreuzreaktivität.

Unsere Daten zeigen, dass T-Zellen an Chinolon-induzierten verzögerten allergischen Reaktionen beteiligt sind... Ciprofloxacin und Moxifloxacin scheinen zu den Arzneimitteln zu gehören, **welche direkt mit dem T-Zell-Rezeptor interagieren**... Chinolone sind weit verarbeitete Antibiotika, die **recht häufig** Nebenwirkungen verursachen. Ein besseres Verständnis des zugrundeliegenden Pathomechanismus ist von zentraler Bedeutung, um die Nebenwirkungen zu erkennen und zu vermeiden... Dieses Verständnis ist auch wichtig für die pharmazeutische Industrie, da es zu einer Entwicklung von Chinolonen mit geringerem 'allergenem Potential' beitragen kann.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/16393267/> → DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02402.x

### 2) Mitochondriale ROS kontrollieren T-Zell-Aktivierung durch Regulation der IL-2 und IL-4-Expression: Mechanismus der Ciprofloxacin-vermittelten Immunsuppression.

Es wurde gezeigt, dass Ciprofloxacin die mitochondriale DNA vermindert und folglich eine mitochondriale Dysfunktion und verzögertes Zellwachstum verursacht. In diesem Beitrag zeigen wir, **dass eine längere Behandlung mit aktivierten humanen T-Zellen durch Ciprofloxacin zu einem Verlust des mitochondrialen DNA-Gehalts führt**.

<http://www.jimmunol.org/content/184/9/4827>

### 3) Eisen-gesättigte, mit Rinder-Lactoferrin gefüllte Nanokapseln haben antimikrobielles therapeutisches Potential und gewährleisten den Calcium-, Zink-, und Eisenstoffwechsel.

Allerdings **entwickelte sich eine chronische Infektion** sowohl bei infizierten Mäusen, die keinen Wirkstoff erhielten als auch **bei Mäusen, die mit Ciprofloxacin behandelt wurden**... Die mit Ciprofloxacin behandelte Gruppe zeigte **erniedrigte CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-Werte**.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25442715>

### 4) Gefährliche T-Zellen: Warum hat nicht jeder eine Autoimmun-Krankheit?

Und jüngste Forschungsergebnisse zeigen, dass auch Bindegewebszellen imstande sind, Immunreaktionen gezielt zu hemmen. **Bindegewebszellen bedienen sich beispielsweise eines Enzyms, das eine wichtige Aminosäure, das Tryptophan, abbaut. Der Mangel an Tryptophan hindert vor allem T-Zellen daran, sich zu teilen und zu einer abwehrstarken Population heranzuwachsen.**

<http://www.scinexx.de/dossier-detail-676-7.html>

### 5) Wissenschaftler entdecken eine Möglichkeit, den Krebs zu besiegen.

Tryptophan ist essentiell für das normale Wachstum und die Entwicklung bei Kindern und die Stickstoffbilanz bei Erwachsenen. Auch T-Zellen sind zur Detektion von Eindringlingen und Aktivierung der Immunantwort auf Tryptophan angewiesen. **Bekommen T-Zellen nicht genug Tryptophan, sterben sie und die Eindringlinge bleiben unerkannt.**

<https://dpb.carnegiescience.edu/article/scientists-discover-how-cancer-may-take-hold>

### 6) Tryptophan und die Immunantwort.

Eine Theorie besagt, dass der Tryptophanabbau die Proliferation von T-Zellen unterdrückt, indem die Versorgung mit dieser essentiellen Aminosäure reduziert wird. Der anderen Theorie zufolge unterdrücken die nachfolgenden Metabolite des Tryptophanabbaus gewisse Immunzellen, womöglich durch pro-apoptotische Mechanismen. **Die Zusammenführung dieser disparaten Ansichten ist für das Verständnis des Immunspezifischen Tryptophanstoffwechsels und dessen Einfluss auf die Immuntoleranz von zentraler Bedeutung.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12848846>

# LEBER

## STATISTISCHE DATEN

### 1) Fluorchinolon-assoziiertes Hepatotoxizitätsrisiko: Eine nationale Fall-Kontroll-Studie.

Nach einer Berichtigung von Störfaktoren zeigte die Regressionsanalyse ein **signifikant höheres Gesamtrisiko für Lebertoxizität unter Fluorchinolonanwendung** gegenüber Kontrollen. Arzneimittel-spezifische Risikoanalysen in bezug auf drei Fluorchinolonsubstanzen (Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin) zeigten eine **signifikante Assoziation zwischen Ciprofloxacinanwendung und erhöhtem Hepatotoxizitätsrisiko**...

[https://www.researchgate.net/publication/259386862\\_Risk\\_of\\_hepatotoxicity\\_associated\\_with\\_fluoroquinolones\\_A\\_national\\_case-control\\_safety\\_study](https://www.researchgate.net/publication/259386862_Risk_of_hepatotoxicity_associated_with_fluoroquinolones_A_national_case-control_safety_study)

### 2) Fluorchinolontherapie und idiosynkratisches akutes Leberversagen: Eine populationsbasierte Studie.

Zwischen 2002 und 2011 wurden insgesamt 144 Patienten in Ontario wegen akuten Leberversagens innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt eines Fluorchinolonrezepts hospitalisiert. **Von diesen Patienten starben 88 (61.1%) während des Krankenhausaufenthalts**... Unter älteren ambulanten Patienten ohne Evidenz für eine Lebererkrankung **waren Moxifloxacin und Levofloxacin gegenüber Clarithromycin mit einem erhöhten Risiko für akutes Leberversagen assoziiert**... Die in unserer Studie beobachtete **relativ hohe Todesfallrate (61.1% während der ersten Krankenhausaufnahme)** könnte auf unser statistisches Kriterium zurückgeführt werden, dass die untersuchten Fälle in ein Krankenhaus überwiesen werden mussten...

<http://www.cmaj.ca/content/early/2012/08/13/cmaj.111823.full.pdf>

## FALLBERICHTE

### 1) Levofloxacin-induzierter Leberschaden und Tod.

Wir berichten über eine 53-jährige Patientin mit toxischer Hepatitis durch Levofloxacin und **multiplem Organversagen** infolge der toxischen Hepatitis. Die Patientin litt unter Juckreiz, Rötungen und Ausschlag, nachdem sie vor 10 Tagen eine **Einzeldosis** Levofloxacin 750 mg wegen einer Lungeninfektion eingenommen hatte. Die Hautläsionen bildeten sich zwar nach drei Tagen zurück, aber es kam zu Ablösungen am ganzen Körper. Am fünften Tag nach der Wirkstoffaufnahme entwickelte die Patientin Abdominalschmerzen, Erbrechen und eine Gelbfärbung der Haut. Mit diesen Beschwerden kam sie 10 Tage nach der Wirkstoffaufnahme in unsere Notaufnahme. Für die Patientin war eine Lebertransplantation vorgesehen, aber sie erlitt einen **Herzstillstand** und starb, bevor sie an ein Transplantationszentrum überwiesen werden konnte.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067876>

### 2) Moxifloxacin-assoziiertes DRESS-Syndrom mit toxischer epidermaler Nekrolyse und fulminantem Leberversagen.

Eine zuvor **gesunde 23-jährige Patientin ohne bekannte Arzneimittelallergien oder vorherige Fluorchinolonbehandlung** erhielt Moxifloxacin wegen einer Atemwegserkrankung. **Nach drei Tagen** entwickelte sie **Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen** und **masernartigen Ausschlag** im Abdominalbereich, woraufhin Moxifloxacin abgesetzt wurde. In der Notaufnahme wurden bei der Patientin erhöhte Leberenzyme, **Fieber** und **Lymphknotenschwellungen** festgestellt... Am fünften Tag nach Beginn der Moxifloxacintherapie zeigte sich bei der dermatologischen Untersuchung, dass etwa 30% der Körperoberfläche der Patientin mit einem erythematösen masernartigen Ausschlag übersät waren... Das betroffene Hautareal stabilisierte sich, nachdem etwa 40% der gesamten Körperoberfläche betroffen waren. Allerdings musste die Patientin zur Sicherung der Atmung **intubiert** werden und benötigte wegen einer sich verschlechternden **Hypertension** multiple Vasopressoren und wegen eines **akuten Nierenversagens** eine venovenöse Hämofiltration. Die Leberbiopsie erbrachte den Nachweis einer akuten Hepatitis mit Leberzellnekrose, welche auf eine Arzneimittelreaktion oder einen infektiösen Prozess zurückgeführt werden kann. **Ihre Leberfunktion verschlechterte sich zusehends und sie starb trotz orthotopischer Lebertransplantation 14 Tage nach Beginn der Moxifloxacintherapie. Die Autopsie ergab eine massive**

primäre Leberzellnekrose und akute Tubulusnekrosen.

<http://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/480883>

### 3) Mögliche Assoziation zwischen fulminantem Leberversagen und Ciprofloxacin.

Ein 66-jähriger Patient wurde wegen einer Hüft-OP in unsere Klinik eingewiesen und entwickelte ein fulminantes Leberversagen während einer oralen Ciprofloxacintherapie. Die Ciprofloxacintherapie wurde am 13. postoperativen Tag wegen einer Harnwegsinfektion eingeleitet. Während der nächsten drei Tage entwickelte er **Verwirrheitszustände und Hypoglykämien**. Seine Prothrombinzeit betrug mehr als 90 s. Die AST- und ALAT-Werte waren deutlich erhöht. **Der Patient starb am 20. Tag nach der Operation.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1591420>

### 4) Akute tödliche Hepatitis in Verbindung mit Levofloxacin.

Ein 99-jähriger Patient **ohne relevante Vorgeschichte** wurde mit Beschwerden über fortschreitende Gelbsucht, dunklen Urin, abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen in unser Krankenhaus eingeliefert. Acht Tage zuvor entwickelte er eine Harnwegsinfektion, die mit Levofloxacin (500 mg/Tag) behandelt wurde. **Ausser Magnesiumtabletten nahm er keine anderen Medikamente ein und es gab keinen Hinweis auf Alkoholmissbrauch...** Levofloxacin wurde abgesetzt, aber der Zustand des Patienten verschlechterte sich graduell und **6 Tage nach Klinikaufnahme starb er im hepatischen Koma.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11580158> → DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00082-4

### 5) Moxifloxacin-induzierte tödlich verlaufende Hepatotoxizität bei einem 72-jährigen Patienten: Ein Fallbericht.

Wir berichten über einen Fall von tödlich verlaufender Hepatotoxizität unter Moxifloxacin bei einem 72-jährigen Patienten. Er stellte sich mit Gelbsucht und epigastrischer Empfindlichkeit vor, die sich eine Woche nach der Behandlung einer akuten Exazerbation seiner chronischen Bronchitis mit Moxifloxacin entwickelten. Er wurde zur engen Überwachung auf die Intensivstation aufgenommen. Seine Leberenzyme und Bilirubinwerte waren deutlich erhöht. **Sein Zustand verschlechterte sich trotz unterstützender Behandlung.** Das akute **Leberversagen, welches zum Tod des Patienten führte**, wurde einer idiosynkratischen Reaktion auf Moxifloxacin zugeschrieben.

<https://casesjournal.biomedcentral.com/articles/10.4076/1757-1626-2-8063>

### 6) Möglicher Levofloxacin-induzierter akuter Leberzellschaden bei einer Patientin mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.

Eine 74-jährige Patientin mit schwerem Emphysem und chronischem Vorhofflimmern wurde wegen einer Atemwegsinfektion ohne radiographischen Beweis für Infiltrate in unser Krankenhaus eingewiesen... Nachdem eine akute Bronchitis diagnostiziert wurde, erhielt die Patientin iv Methylprednisolon (60 mg/Tag) und Levofloxacin (500 mg/Tag). Zu den anderen Medikamenten, die die Patientin erhielt, zählten Digoxin, Warfarin, inhalierbares Albuterol und Ipratropiumbromid. Sie verneinte den Gebrauch von Alkohol, pflanzlichen Heilmitteln oder anderen rezeptfreien Medikamenten... **Zwei Tage nach Beginn der Levofloxacintherapie** kam es zu einem jähen Transaminasenanstieg... Die Behandlung mit Levofloxacin und Warfarin wurde abgebrochen und innerhalb von einer Woche waren die Transaminasewerte und Prothrombinzeiten wieder normalwertig... Ihr klinischer Verlauf wurde anschließend durch eine nosokomiale Pneumonie, Sepsis und obere gastrointestinale Blutung kompliziert. **Die Patientin entwickelte schließlich ein Multiorganversagen und starb.**

<https://academic.oup.com/cid/article/33/12/2088/366175/Possible-Levofloxacin-Induced-Acute-Hepatocellular>

### 7) Levofloxacin-induziertes akutes fulminantes Leberversagen bei einer Patientin mit chronischer Hepatitis-B-Infektion.

Eine bewusstlose 55-jährige Patientin wurde mit einer diagnostizierten hepatischen Enzephalopathie hospitalisiert. Die Patientin erhielt Levofloxacin (500 mg/Tag) für 10 Tage wegen einer Atemwegsinfektion. Sie war als asymptomatische HBV-Trägerin seit 10 Jahren HbsAg-positiv. Nach der Hospitalisierung wurde sie mit Plasmapherese und Supportivtherapie behandelt. Das Bewusstsein der Patientin besserte sich am zweiten Behandlungstag. Andere Ätiologien des fulminanten Leberversagens konnten ausgeschlossen werden, womit

der Verdacht auf ein ein Levofloxacin-induziertes fulminantes Leberversagen gegeben war. Obwohl die Patientin unterstützende Maßnahmen erhielt, trat eine graduelle Verschlechterung ihres Zustands ein und sie starb 12 Wochen nach der Aufnahme in unser Krankenhaus.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16105873>

### 8) Tödliches subfulminantes Leberversagen unter Ofloxacin.

Ein 70-jähriger Patient wurde mit Gelbsucht hospitalisiert. Es lagen keine bekannten Risikofaktoren für eine Lebererkrankung vor... Blut- und Harnproben, die als Teil einer präoperativen Untersuchung bestimmt wurden, zeigten normale Leberwerte und eine Harnwegsinfektion durch E. coli; der Patient wurde mit zweimal täglich Ofloxacin 200 mg für 5 Tage behandelt. Sechs Wochen später wurde der Patient wegen eines Gelbsuchtsyndroms eingewiesen, welches er 5 Tage zuvor entwickelt hatte. Er verneinte die Einnahme anderer Arzneimittel, Reisen oder andere epidemiologisch relevante Faktoren. Die körperliche Untersuchung war nur in bezug auf Gelbsucht und eine schmerzhaft, milde Hepatomegalie auffällig. Die Leberwerte waren deutlich erhöht... Im Ultraschall wurde eine einfache 2 cm große Zyste im linken Leberlappen beobachtet... Die Biopsie deckte eine intensive Entzündungsreaktion auf... Nach 12 Wochen verschlechterten sich die Leberwerte des Patienten... Nach 14 Wochen wurde der Patient wegen einer hepatischen Enzephalopathie ins Krankenhaus eingewiesen... Nach 16 Wochen starb der Patient... Unseres Wissens wurde bislang kein Fall von tödlichem Leberversagen unter Ofloxacin veröffentlicht, obwohl Berichte über Ciprofloxacin existieren. In unserem Fall ist die Relation zwischen dem Arzneimittel und der Erkrankung des Patienten eindeutig, da andere ätiologische Gründe ausscheiden, eine enge zeitliche Relation zwischen Arzneimiteleinahme und Erkrankungsverlauf vorliegt, der Patient vor der Stoffeinnahme normale Leberwerte hatte und die anatomopathologischen Ergebnisse mit der Erkrankung übereinstimmen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894622> → DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02118.x

### 9) Schwere Ciprofloxacin-induzierte akute Hepatitis.

Ein 32-jähriger Patient wurde zur Behandlung einer septischen Arthritis am rechten Sprunggelenk infolge eines Brodie-Abszesses in unsere Abteilung überwiesen. Er wurde 3 Wochen lang mit intravenösem Cloxacillin (4 x 2 g/Tag) und Ceftriaxon (1 g/Tag) behandelt und unterzog sich einer Kürettage des Abszesses. Zum Abschluss der dreimonatigen Therapie wurde eine orale Ciprofloxacinbehandlung (2 x 500 mg/Tag) eingeleitet. 48 Stunden nach Einnahme der ersten Dosis Ciprofloxacin entwickelte der Patient abdominelle Schmerzen, Diarrhö, Fieber, einen Hautausschlag ohne Pruritus und ein Krankheitsgefühl. Bei der klinischen Untersuchung wurde ein erythematöser Ausschlag beobachtet, der seinen Brustkorb, das Abdomen und die oberen und unteren Extremitäten betraf. Die Laborwerte deuten auf Leukozytose (13,800/ml) und Eosinophilie (600/ ml) hin; zudem waren Aspartat-Aminotransferase (94 U/l), Alanin-Aminotransferase (147 U/l), Gammaglutamyl-Transpeptidase (98 U/l) und Lactatdehydrogenase (552 U/l) erhöht... Der Patient wurde wieder in unserer Klinik aufgenommen und Ciprofloxacin wurde abgesetzt. 48 Stunden nach der Aufnahme entwickelte der Patient zunehmende abdominelle Schmerzen mit einem plötzlichen Einsetzen von Gelbsucht, Dyspnoe, Arthralgien und Schwäche... Im Röntgen-Thorax zeigte sich ein bilateraler Pleuraerguss... Die Abdominalsonographie zeigte eine Lebervergrößerung mit normalem Biliärtrakt... Die transthorakale Leberbiopsie zeigte 15 Tage nach der ersten Dosis Ciprofloxacin submassive periportale und zentrilobuläre Nekrosen. Der Patient wurde auf die Intensivstation verlegt, da der Verdacht auf ein Ciprofloxacin-induziertes Multisystemversagen bestand. Sein Zustand besserte sich graduell unter Supportivtherapie und Methylprednisolon (2 mg/kg/Tag). Die Leberwerte normalisierten sich 6 Wochen nach Absetzen von Ciprofloxacin. Sechs Monate später bleibt der Patient asymptomatisch und weist normale Leberwerte auf.. Schacht et al. fanden in ihrer Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ciprofloxacin, dass dieses Arzneimittel bei 4.6% der Patienten Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen verursachte. Diese Wirkungen beinhalteten einen Anstieg der Transaminasen, des Serumkreatins, des Harnstoffs, des Bilirubins, der Harnsäure und des Cholesterins sowie akutes Nierenversagen, Azidose, Nephritis, Hypernatriämie und Hyperkalzämie. Unser Patient hatte gastrointestinale Symptome (Diarrhö und abdominelle Schmerzen); Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Transaminaseanstieg, Azidose, Hepatomegalie und Gelbsucht); allgemeine Beschwerden (Schwäche, Fieber und Krankheitsgefühl); Hautläsionen; hämatologische Störungen (Eosinophilie, Leukozytose und Thrombopenie); Nierenschwäche (Anstieg des Kreatins und Harnstoffs, akutes Nierenversagen, Proteinurie und Harnzylinder); Dyspnoe und Arthralgien. Klinische Untersuchungen und Kausalitätsbewertungen legen nahe, dass Ciprofloxacin als Ursache dieses neuen Falls von schwerer

Lebernekrose betrachtet werden muss.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s100960100513> → DOI:10.1007/s100960100513

#### 10) Ciprofloxacin-assoziiertes letales Leberversagen.

Ein 92-jähriger Patient wurde wegen einer sturzbedingten Hüftfraktur eingewiesen. Fünf Monate vor der Aufnahme hatte er normale Leberwerte. Er wurde mit Digoxin und Furosemid behandelt (die zu seinen Hausmedikamenten zählten), welche um Heparin, Sucralfat, Ranitidin und Ciprofloxacin (zweimal täglich 200 mg iv wegen eines Verdachts auf Harnwegsinfektion) ergänzt wurden, und der operative Eingriff wurde verschoben. **Zwei Tage nach Beginn der Ciprofloxacintherapie und trotz Absetzen des Wirkstoffs entwickelte der Patient ein progressives Leberversagen mit starker Gelbsucht, erhöhten Leberenzymen, Koma und Tod, welcher zehn Tage nach Klinikaufnahme eintrat...** Vertreter des Herstellers (Bayer, Deutschland) räumten ein, **dass ihnen über einige Fälle von "schweren Leberreaktionen" unter Ciprofloxacin durch "beschleunigte allergische Reaktionen" berichtet wurde, wollten aber keine Details bekanntgeben...** Wir empfehlen, dass Nebenwirkungen an die WHO gemeldet werden. Wir empfehlen zudem, dass alle von Herstellern zusammengetragenen unerwünschten Reaktionen per Gesetz für jeden zugänglich sind. Heutzutage können solche Informationen EDV-gestützt aufbereitet werden, um sie der Öffentlichkeit weltweit zur Verfügung zu stellen. Datenanalysen können ein schnelleres Verständnis für prädisponierende Faktoren bei arzneimittelbedingten Nebenwirkungen begünstigen. **Bessere Regulierungen und Methoden werden benötigt, um zu verhindern, dass Wissen durch Schweigen kontrolliert wird.**

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(94\)91624-1/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(94)91624-1/abstract) → DOI: 10.1016/S0140-6736(94)91624-1

#### 11) Tödliche Hepatotoxizität nach Ciprofloxacinexposition: Eine ungewöhnliche Korrelation.

Eine 74-jährige Patientin wurde wegen einer Harnwegsinfektion erfolgreich mit Ciprofloxacin behandelt, entwickelte aber umgehend neue Symptome, einschließlich Fatigue und Übelkeit. **Dieser Zustand setzte sich in den nächsten zwei Monaten fort**, weshalb sie in unser Krankenhaus aufgenommen wurde; sie hatte erhöhte Leberwerte **und einen weiteren Harnwegsinfekt**. Sie wurde wegen der Harnwegsinfektion wieder mit Ciprofloxacin behandelt und nach leichter Verbesserung drei Tage später entlassen. Eine Woche später wurde sie in einer anderen Klinik mit signifikant erhöhten Leberwerten und Gelbsucht aufgenommen. Virologische und autoimmunologische Untersuchungen blieben unauffällig. Die Leberbiopsie ergab eine cholestatische Hepatitis unklarer Ätiologie. Die Patientin wurde nach einem leichten Rückgang der Leberwerte wieder entlassen. Wenig später wurde die Patientin mit ähnlichen Beschwerden in unsere Klinik eingewiesen. Die Serumtransaminasen blieben bei gleichzeitigem Anstieg der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins erhöht... **Wegen einer möglichen allergischen Reaktion wurde eine einwöchige Behandlung mit Prednison durchgeführt; allerdings blieb diese ohne Erfolg. Es wurde eine Palliativtherapie eingeleitet und die Patientin verstarb kurz darauf.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5036381/>

#### 12) Akutes Leberversagen nach Einnahme von Ciprofloxacin.

Eine 23-jährige Frau leidet an unspezifischen Allgemeinsymptomen. Nach einer Woche verschreibt ihr der Hausarzt Ciprofloxacin (2×500 mg/Tag). **Am nächsten Tag** klagt die Patientin über zunehmende **Übelkeit** mit **Erbrechen** sowie **Diarrhoen** und **Schmerzen im rechten Oberbauch**. Nachdem 5 Tage zugewartet wurde, wird sie ins Krankenhaus eingewiesen... Die histopathologische Untersuchung der transjugulären Leberbiopsie ergibt eine **ausgeprägte lobuläre Hepatitis mit erheblichen Zytolysen**... Nach Ausschluss anderer Ursachen (viral, neoplastisch, genetisch) diagnostizieren wir ein **medikamentös-toxisches Leberversagen**, bedingt durch die Ciprofloxacin-Einnahme... Initial ist die Patientin weitestgehend orientiert und leicht schläfrig. Im Tagesverlauf nehmen **Somnolenz und Vigilanzminderung** rasch zu. **Zuletzt reagiert die soporöse Patientin nur noch auf Schmerzreize. Wir diagnostizieren eine hepatische Enzephalopathie (HE; Grad III) infolge des akuten Leberversagens** und leiten sofort eine Ammoniakdetoxifikation mit Laktulose ein... **Bei weiterhin klinisch kritischer Vigilanz leiten wir eine probatorische Hirnödem-Therapie mit Mannitol und Glycerin ein.** Hierunter steigt die Serumosmolarität und die Patientin bessert sich neurologisch. Im weiteren Verlauf normalisieren sich die Leberwerte und -syntheseleistung. Bei der letzten Vorstellung **6 Monate später** ist die Patientin ohne Therapie völlig beschwerdefrei...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27509349> → DOI: 10.1055/s-0041-109012

### **13) Gatifloxacin-induzierte Hepatotoxizität.**

Wir berichten über den Fall einer cholestatischen Hepatitis und akuten Pankreatitis nach der Einnahme von Gatifloxacin, einem der neuesten Fluorchinolone. Eine 41-jährige Patientin wurde in unserer Klinik wegen cholestatischer Gelbsucht und erhöhter Leberenzyme aufgenommen. Zwei Wochen vor der Aufnahme, erhielt sie täglich 400 mg Gatifloxacin wegen einer Atemwegsinfektion. **Nach zweitägiger Gatifloxacineinnahme** entwickelte sich ein **Hautausschlag** an ihren Schultern, Armen und am Rücken. Sie registrierte daraufhin einen **Dunkelfärbung des Urins** und **acholischen Stuhl**. Sie stellte sich mit **Bauchschmerzen** im rechten oberen Quadranten vor. In der Untersuchung zeigte sich ein **skleraler Ikterus** und ein urtikarieller Ausschlag an Armen, Rücken und Beinen ohne kutane Anzeichen einer chronischen Lebererkrankung, Hepatosplenomegalie oder Aszites... **Die persistierende Cholestase und der schwere Pruritus dauerten 5 Monate an...** Die zeitliche Abfolge der Ereignisse, der Ausschluss anderer Ursachen einer akuten Hepatitis und Gallenkolik und Ergebnisse der Leberbiopsie sprechen für eine arzneimittelinduzierte Toxizität. Gatifloxacin kann cholestatische Leberschäden und eine Pankreatitis verursachen; solche möglichen Nebenwirkungen sollten beim Einsatz dieser Substanz berücksichtigt werden.

[https://www.researchgate.net/publication/240110593\\_Gatifloxacin\\_induced\\_hepatotoxicity\\_A\\_case\\_report](https://www.researchgate.net/publication/240110593_Gatifloxacin_induced_hepatotoxicity_A_case_report) → DOI: 10.1016/S0002-9270(02)04914-6

### **14) Ciprofloxacin-induziertes akutes Leberversagen: Fallbericht und Überprüfung der Literatur.**

Wir beschreiben den Fall eines **22-jährigen Patienten**, der ein Leberversagen nach Einnahme von Ciprofloxacin entwickelte. Der Patient wurde mit **2 x 250 mg** Ciprofloxacin pro Tag behandelt. 14 Tage später stellte er sich mit den Symptomen eines akuten Leberversagens vor. **Die Leberbiopsie ergab eine extensive hepatozelluläre Nekrose...** Die Symptome bildeten sich nach Kortikosteroidtherapie zurück.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14994731>

### **Mögliches Gatifloxacin-induziertes fulminantes Leberversagen.**

[https://www.researchgate.net/profile/Craig\\_Coleman2/publication/11288064\\_Possible\\_Gatifloxacin-Induced\\_Fulminant\\_Hepatic\\_Failure/links/0f31753186d23680c5000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Craig_Coleman2/publication/11288064_Possible_Gatifloxacin-Induced_Fulminant_Hepatic_Failure/links/0f31753186d23680c5000000.pdf)

### **Ofloxacin-induzierte fulminante Hepatitis: Ein Fallbericht.**

[http://www.agree-asso.fr/doc/2015/poster\\_eugms\\_2015\\_ofloxacin.pdf](http://www.agree-asso.fr/doc/2015/poster_eugms_2015_ofloxacin.pdf)

### **Tödliche akute Hepatitis und Cholestase in Assoziation mit Lebererkrankung [→ Moxifloxacin].**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447449>

### **Akute Hepatitis in Assoziation mit Levofloxacingebrauch.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194596>

### **Ciprofloxacin-induzierte Hepatotoxizität bei einer gesunden jungen Erwachsenen.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346015/>

### **Norfloxacin-induzierte Hepatitis.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8377697>

### **Ofloxacin-induzierte akute schwere Hepatitis.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1891746>

### **Norfloxacin-induzierte Hepatotoxizität.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2254636>

### **Norfloxacin-induzierte eosinophile nekrotisierende granulomatöse Hepatitis.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11151924>

### **Chinolone können Hepatitis induzieren.**

<http://www.bmj.com/content/314/7084/869.1>

## **Fluorchinolon-induziertes Leberversagen: drei neue Fälle und Überprüfung der Literatur.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22246188>

## **Cholestatische Hepatitis in Verbindung mit Chinolonen: Ein Bericht über zwei Fälle.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8750178>

### **VORLÄUFIGE EXPERIMENTELLE DATEN**

#### **1) Einfluss unterschiedlicher Levofloxacin-Dosierungen auf antioxidative Abwehrmechanismen und Marker für renale und hepatische Dysfunktionen von Ratten.**

In der vorliegenden Studie bewerteten wir wahrscheinliche toxische Wirkungen von Levofloxacin (LFX) auf Leber- und Nierengewebe von Ratten. Zwanzig männliche Wistar-Ratten wurden willkürlich in vier Behandlungsgruppen unterteilt: A: Kontrollen, B: 5 mg/kg KG LFX (halbtherapeutische Dosis) [= 350 mg bei einer 70 Kg schweren Person], C: 10 mg/kg KG LFX (therapeutische Dosis) [= 700 mg bei einer 70 Kg schweren Person], und D: 20 mg/kg bw LFX (doppelte therapeutische Dosis). Nach 7 Behandlungstagen deuteten die Ergebnisse auf signifikant erhöhte ALT-, AST- und ALP-Werte im Plasma der behandelten Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe hin. Zudem kam es zu einem signifikanten Anstieg der Kreatinin-, Harnstoff- und Gesamtbilirubinwerte im Plasma der behandelten Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe. Die Gesamtcholesterin-, HDL-, LDL- und Triglyceridwerte waren bei den behandelten Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe ebenfalls signifikant erhöht. Darüberhinaus kam es zu einem signifikanten Anstieg hepatischer MDA-Werte in allen behandelten Gruppen. Allerdings waren die hepatischen SOD-, Katalase- und GST-Werte bei den LFX-behandelten Tieren signifikant erniedrigt. Darüberhinaus waren die GSH- und Ascorbinsäurewerte in den LFX-behandelten Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Unsere Ergebnisse decken auf, dass Levofloxacin in unterschiedlichen Dosierungen Nieren- und Leberschäden und oxidativen Stress verursachte und enzymatische sowie nichtenzymatische antioxidative Abwehrsysteme der Ratte veränderte.

<https://www.hindawi.com/archive/2015/385023/>

#### **2) Einfluss von Moxifloxacin auf den hepatischen Redoxstatus und Plasmabiomarker für Hepatotoxizität und Nephrotoxizität bei Ratten.**

24 Wistar-Ratten (180–200 g) wurden willkürlich in vier Gruppen unterteilt (I–IV). Tiere in Gruppe I (Kontrolle) erhielten 1 mL destilliertes Wasser, während Tiere in Gruppe II, III und IV jeweils 1 mL Moxifloxacin entsprechend 4 mg/kg KG [= 280 mg bei einer 70 Kg schweren Person] bzw. 8 mg/kg KG [= 560 mg bei einer 70 Kg schweren Person] bzw. 16 mg/kg KG erhielten... Unsere Daten legen nahe, dass Moxifloxacin in halbtherapeutischer, therapeutischer und doppelter therapeutischer Dosis Nephrotoxizität, Hepatotoxizität, und ein verändertes hepatisches Redox-Gleichgewicht bei Ratten verursacht.

<https://www.hindawi.com/journals/bri/2015/192724/>

# NIEREN

## Risiko für akutes Nierenversagen in Assoziation mit Fluorchinolonanwendung.

In der klinischen Praxis wird das Potential für akutes Nierenversagen bei Fluorchinolonverordnungen im Allgemeinen nicht bedacht... Wir fanden nach Anwendung von 2 Analysetechniken ein zweifach erhöhtes Risiko für krankenhauspflichtiges akutes Nierenversagen bei Fluorchinolongebrauch durch männliche Patienten. Wir konnten kein erhöhtes Risiko für akutes Nierenversagen unter Amoxicillin oder Azithromycin feststellen, was die Hypothese stützt, dass es sich beim potentiell Fluorchinolon-assoziierten akuten Nierenversagen nicht um eine Nebenwirkung aller Antibiotika handelt.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3708027/>

## FALLBERICHTE

### 1) Nierenversagen unter Gyrasehemmern.

Ein 60-jähriger aus dem Kölner Raum nimmt wegen einer grippalen Erkrankung das Antiinfektivum Ofloxacin (TARIVID) ein. Einen Tag später wird er wegen starken Krankheitsgefühls und wiederholtem Atemstillstand als Notfall stationär eingewiesen. Nach akutem Nierenversagen verstirbt er zehn Tage später unter den Zeichen einer Verbrauchskoagulopathie (NETZWERK-Bericht 2362). Ein Düsseldorfer Internist berichtet über eine 52-jährige, die nach Drainage eines peridivertikulitischen Abszesses in der Klinik von Mezlocillin (BAYPEN) und Metronidazol (CLONT u.a.) auf Ciprofloxacin (CIPROBAY) umgestellt wird. Einige Stunden später erleidet sie mehrere generalisierte zerebrale Krampfanfälle. Die Harnretentionswerte steigen rasch an. Unter intensivmedizinischer Behandlung und fünf Dialysen stabilisiert sich die Nierenfunktion. Die Klinikärzte kommentieren: "Die Patientin hat bei der Aufnahme völlig normale Harnretentionswerte gehabt... Das von der Patientin erlittene Nierenversagen würden wir ursächlich als seltene Nebenwirkung einer Ciprofloxacin-Therapie annehmen" (5161). Eine 37-jährige Hausfrau entwickelt unter der Behandlung einer Scheidenentzündung mit Norfloxacin (BARAZAN) binnen drei Tagen ein akutes Nierenversagen mit Kreatinin-Anstieg auf 642 µmol/l. Nach Absetzen des Gyrasehemmers normalisiert sich die Nierenfunktion innerhalb von neun Tagen (6713)... Bei einigen Betroffenen läßt sich die Entzündung im Bindegewebe der Nieren bioptisch sichern. Fünf von sechs Patienten haben systemische Begleitreaktionen wie Fieber, Hautausschlag oder Eosinophile im Urin. FAZIT: Unter antibakterieller Therapie mit Gyrasehemmern wie Ciprofloxacin (CIPROBAY) kann die Nierenfunktion vereinzelt schon nach wenigen Tagen mit dem Bild einer allergischen interstitiellen Nephritis versagen. Besondere Aufmerksamkeit gilt über 60-jährigen und Patienten, die gleichzeitig andere potentiell nierenschädigende Arzneimittel erhalten.

[https://www.arznei-telegramm.de/html/1995\\_12/9512120\\_01.html](https://www.arznei-telegramm.de/html/1995_12/9512120_01.html)

### 2) Ciprofloxacin-induzierte akute interstitielle Nephritis und autoimmunhämolytische Anämie (AIHA).

Wir berichten über einen Fall von Ciprofloxacin-induzierter interstitieller Nephritis und AIHA. Die AIHA besserte sich nach Einnahmeabbruch und Beginn einer Steroidtherapie. Leider war die interstitielle Nephritis irreversibel und der Patient entwickelte ein dialysepflichtiges Nierenversagen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911170>

### 3) Ciprofloxacin-induzierter akuter cholestatischer Leberschaden and assoziiertes Nierenversagen.

#### Fallbericht und Überprüfung.

Das häufig verordnete Fluorchinolonantibiotikum Ciprofloxacin wird grundsätzlich gut toleriert; allerdings gibt es Berichte über assoziiertes Leber- und Nierenversagen. Wir beschreiben den Fall eines 65-jährigen Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie, der wegen einer Zellulitis mit zweimal täglich 500 mg Ciprofloxacin behandelt wurde. Nach sechs Beandlungstagen entwickelte er eine akute cholestatische Gelbsucht und akutes anurisches Nierenversagen. Klinische Befunde, Laborwerte und pathologische Daten legten nahe, dass der Patient einen reversiblen, schweren Ciprofloxacin-induzierten cholestatischen Leberschaden und akute Tubulusnekrosen erlitten hatte, welche hämodialysepflichtig waren. Innerhalb von zwei Monaten nach Absetzen von Ciprofloxacin war der Patient nicht mehr dialysepflichtig und nach drei Monaten hatte er wieder einen stabilen Kreatininwert. Die Leberwerte normalisierten sich nach 5 Monaten...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18614979>

#### 4) Ciprofloxacin-induzierte granulomatöse interstitielle Nephritis und lokalisierten Elastolyse.

Es ist bekannt, dass Ciprofloxacin eine akute interstitielle Nephritis verursacht. Wir berichten über den ersten Fall einer Ciprofloxacin-induzierten granulomatösen interstitiellen Nephritis und lokalisierten Elastolyse. Der Patient stellte sich mit akutem Nierenversagen und Hautläsionen nach 14-tägiger Ciprofloxacinanwendung vor... Die Nierenbiopsie deckte eine granulomatöse interstitielle Erkrankung auf. Die Hautbiopsie deckte einen elastolytischen Prozess mit histiozytischer Infiltration und Kalzifikation auf. Nach Absetzen von Ciprofloxacin und einer kurzfristigen Steroidtherapie setzte eine schnelle Besserung der Hautläsionen und Nierenwerte ein. Der Patient hatte ein **Nephritis-Rezidiv, nachdem Prednison abgesetzt wurde**, und sprach auf eine zweite Steroidtherapie an. **Eine längerfristige Steroidtherapie kann bei Patienten mit Ciprofloxacin-induzierter granulomatöser interstitieller Nephritis indiziert sein, um frühe Rezidive zu vermeiden.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8213803>

#### 5) Bilaterale Hydronephrose durch Ciprofloxacin-induzierte Kristallurie und Steinbildung.

Unsere Patientin stellte sich mit einer bilateralen Harnleiterblockierung aufgrund von **Nierensteinen** vor, **die hauptsächlich aus Ciprofloxacin bestanden**. Die obstruktive Kristallurie entwickelte sich nach einer Ciprofloxacintherapie bei gewöhnlicher Dosierung und saurem Urin, was bisherigen Berichten zur experimentellen und klinischen Ciprofloxacin-induzierten Kristallurie widerspricht. Wir postulieren, dass die im Steinmaterial enthaltenen Harnsäurekristalle einen Kristallisationskeim für die ausgefallenen Ciprofloxacin-kristalle geschaffen haben könnten...

[http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(05\)67379-X/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(05)67379-X/abstract)

#### 6) Fluorchinolon-induziertes akutes Nierenversagen.

Eine 58-jährige Patientin entwickelte sehr schnell ein akutes Nierenversagen **nach der Einnahme von zwei Tabletten Ciprofloxacin 500 mg ohne identifizierbare Risikofaktoren**. Die Nierenbiopsie erbrachte keine Anzeichen einer akuten interstitiellen Nephritis, aber es wurden **Tubulusnekrosen** in Begleitung von braun-gelblichen Ablagerungen beobachtet, die per Infrarotmikroskopie als **Ciprofloxacin-kristalle** identifiziert werden konnten. Der weitere Verlauf war günstig.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16895667>

#### 7) Kristall-induziertes akutes Nierenversagen unter Ciprofloxacin.

Es ist **bekannt**, dass Fluorchinolone durch eine interstitielle Nephritis akutes Nierenversagen verursachen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4316583/>

#### 8) Ofloxacin-induzierter Diabetes insipidus.

Nach erfolgloser dreitägiger stationärer Behandlung eines Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie wurden ihm zweimal täglich 200 mg Ofloxacin verabreicht. Sein Zustand schien sich zu verbessern, aber am 5. Tag entwickelte er eine **Polyurie** (>20 l/Tag) mit **übermäßigem Durst** (Urin 264 mOsmol/kg mit Natriumausscheidung von 286 mmol/Tag). Es wurde ein Ofloxacin-induzierter Diabetes insipidus vermutet und das Arzneimittel abgesetzt. Sein Urinvolumen nahm sukzessive ab und sein Durst normalisierte sich innerhalb von 36 Stunden, während die anderen Arzneimittel weiterhin eingenommen wurden. **Nach eingetretener Besserung wurde eine Reexposition mit 400 mg Ofloxacin pro Tag durchgeführt. Wieder kam es zu einer erhöhten Urinausscheidung in Verbindung mit Polydypsie.** Ofloxacin wurde abgesetzt... Wir konnten keinen Bericht über einen Ofloxacin-induzierten Diabetes insipidus in der veröffentlichten Literatur oder in der Fachinformation finden. Wir meldeten diese Nebenwirkung an den Hersteller und die zuständige Arzneimittelbehörde, welche über ähnliche Berichte nicht informiert waren...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC48160/>

#### 9) Ciprofloxacin-assoziierte renale Vaskulitis.

Wir berichten über zwei Patienten, die mit Ciprofloxacin behandelt wurden und **akutes Nierenversagen** entwickelten. Bei der Nierenbiopsie wurde neben einer akuten interstitiellen Nephritis eine nekrotisierende Vaskulitis identifiziert. Der Einnahmeabbruch und eine anschließende immunsuppressive Therapie führten zur Verbesserung der Nierenfunktion.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7645562>

#### **10) Ciprofloxacin-induzierte ANCA-negative kutane und renale Vaskulitis—Rückbildung nach Absetzen des Wirkstoffs.**

Dieser Fall ergänzt bisherige Veröffentlichungen zur Assoziation zwischen Ciprofloxacinanwendung und renaler Vaskulitis... Ärzte sollten das **Potential für zahlreiche nierenschädliche Wirkungen durch Ciprofloxacin** bedenken, einschließlich renaler Vaskulitis.

<https://academic.oup.com/ndt/article/22/2/660/1885713/Ciprofloxacin-induced-ANCA-negative-cutaneous-and>

#### **11) IgA-Nephritis in Assoziation mit Norfloxacin- und Ciprofloxacintherapie. Bericht über zwei Fälle und Überprüfung der Literatur.**

Über die Chinolon-assoziierte IgA-Nephritis wurde in einer **zunehmenden Anzahl von Fällen** berichtet...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9406312>

WEITERE:

#### **Therapieresistenter arzneimittelbedingter Hautausschlag und akutes Nierenversagen: Levofloxacin-induzierte akute interstitielle Nephritis.**

[http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(09\)00268-6/abstract](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(09)00268-6/abstract)

#### **Levofloxacin-induzierte granulomatöse interstitielle Nephritis.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12552523>

#### **Levofloxacin-assoziierte Nephrotoxizität und Purpura.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196055>

#### **Bioptisch nachgewiesene akute interstitielle Nephritis nach Behandlung mit Moxifloxacin.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2936368/>

#### **Rhabdomyolyse und akutes Nierenversagen nach Ciprofloxacintherapie.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22487506>

#### **Kristallnephropathie unter Ciprofloxacin --eine 'neue' Ursache des akuten Nierenversagens.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611679>

#### **Kristallnephropathie unter Ciprofloxacin.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660035>

#### **Ciprofloxacin-induzierte Vaskulitis mit kutaner und renaler Beteiligung.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464656>

#### **Ciprofloxacin-induziertes akutes nicht-oligurisches Nierenversagen bei einem Patienten mit chronischer Glomerulonephritis.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15991567>

#### **Ciprofloxacin-assoziierte IgA-Nephritis.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2376981>

#### **Akutes Nierenversagen unter Ciprofloxacin.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2222106>

**EXPERIMENTELLE DATEN → siehe LEBER**

# PERIPHERES NERVENSYSTEM

## STATISTISCHE DATEN

### 1) Fluorchinolon-assoziierte periphere Neuropathie.

Im Gegensatz zu vorherigen Berichten über milde und kurzfristige Fluorchinolon-assoziierte Ereignisse traten in 36 von 45 berichteten Fällen schwere Ereignisse auf, welche typischerweise multiple Organsysteme betrafen. Obwohl sich noch zahlreiche neuere Fälle entwickeln, **betrug die Symptombdauer in 71% der Fälle mehr als drei Monate und in 58% mehr als ein Jahr**. Diese Fälle legen eine mögliche Assoziation zwischen Fluorchinolonantibiotika und schweren, andauernden Nebenwirkungen nahe, welche das PNS und weitere Organsysteme betreffen... **Ärzte sollten bedenken, dass Fluorchinolon-assoziierte Ereignisse nach einer Einzeldosis auftreten können.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11793615> → DOI: 10.1345/aph.1Z429

### 2) Risiken für periphere Neuropathie und Guillain-Barré-Syndrom nach Exposition gegenüber systemischen Fluorchinolonen: Eine Analyse von Pharmakovigilanzdaten.

Bei der peripheren Neuropathie (PN) handelt es sich um ein identifiziertes Risiko der systemischen antibakteriellen Therapie mit Fluorchinolonen. Zum Risiko und dessen schwerwiegenden Folgen, einschließlich der Entwicklung eines Guillain-Barré Syndroms (GBS), gibt es für die individuellen Substanzen keinen gesicherten Zusammenhang. Diese Studie überprüft die Assoziation zwischen Fluorchinolonen und PN und GBS in Fällen, die der FDA im Rahmen des Spontanmeldesystems gemeldet wurden. Berücksichtigt wurden Fallberichte aus der FDA-Datenbank für den Zeitraum 1997 bis 2012... **Von 46.257 Berichten über Fluorchinolon-induzierte Nebenwirkungen entfielen 539 auf PN**... Diese Studie hebt erneut die Assoziation zwischen Fluorchinolonen und PN hervor und verdeutlicht die potentielle Assoziation mit schwereren Formen neurologischer Schäden, wie zum Beispiel GBS. Solange der Nutzen einer Fluorchinolontherapie (d. h., eine außer Kontrolle geratene Infektion oder bakterielle Resistenz) nicht das Risiko für eine PN übersteigt, wird eine Behandlung mit alternativen antibakteriellen Substanzen empfohlen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24472364>

### 3) Oraler Fluorchinolongebrauch und das Risiko für eine periphere Neuropathie (PN): Eine pharmakoepidemiologische Studie.

Wir führten in einer Kohorte von Männern aus den USA im Alter von 45 bis 80 Jahren für den Zeitraum 2001 bis 2011 eine Fall-Kontroll-Studie durch... Als Sensitivitätsanalyse quantifizierten wir das Risiko einer PN unter dem Arzneimittel Finasterid, das kein erhöhtes Risiko für eine PN aufweisen sollte... Wir identifizierten 6,226 Fälle und 24,904 Kontrollen. **Aktuelle Anwender hatten ein höheres Risiko für die Entwicklung einer PN (RR = 1.83). Aktuelle neue Anwender hatten das höchste Risiko (RR = 2.07).** Kein Risiko wurde bei aktuellen Anwendern von Finasterid beobachtet.

<https://pdfs.semanticscholar.org/1ad3/53482465658fda508059a83537f28d56e5f0.pdf>

### 4) 'Update': Oraler Fluorchinolongebrauch und das Risiko für eine periphere Neuropathie (PN): Eine pharmakoepidemiologische Studie.

Wir führten eine zusätzliche Analyse durch, um die Robustheit unserer Ergebnisse in bezug auf Infektionsprozesse, die unabhängig mit einer PN assoziiert sein können, als möglichen Störfaktor zu prüfen. Daher untersuchten wir das Risiko für eine PN unter Azithromycin, einem weiteren Breitbandantibiotikum, das chemisch nicht mit den Fluorchinolonen verwandt ist. Für Anwender von Azithromycin betrug das angepasste relative Risiko 0.74 (95% CI: 0.44-1.23). **Dies unterstreicht, dass unsere Ergebnisse nicht durch den Störfaktor der Infektion beeinflusst wurden.**

[http://www.neurology.org/content/83/14/1261.abstract/reply#neurology\\_el\\_61768](http://www.neurology.org/content/83/14/1261.abstract/reply#neurology_el_61768)

### 5) Überprüfung der Pharmakovigilanz-Datenbank der US Food and Drug Administration (FAERS): Fälle von Fluorchinolon-assoziiierter Invalidität (FQAD) bei Patienten mit Behandlung einer unkomplizierten Sinusitis, Bronchitis und/oder Harnwegsinfektion (Gemeinsames Meeting des Antimicrobial Drug Committee und des Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, 5. November 2015).

**76%** der Patienten mit peripherer Neuropathie berichteten auch über Nebenwirkungen, die weitere

Organsysteme betrafen, **einschließlich neuropsychiatrischer, muskuloskelettaler, visueller und kardialer Ereignisse**. Vieler dieser weiteren Nebenwirkungen schienen ebenfalls **anhaltend und invalidisierend** zu sein.  
<http://www.kaisergornick.com/documents/FQAD.pdf>

## FALLBERICHTE

### 1) Ciprofloxacin-induzierte Small fiber-Neuropathie: Ein Fallbericht.

Wir stellten in unserem Fall anhand von klinischen und neurophysiologischen Befunden eine Assoziation zwischen Ciprofloxacinanwendung und Entwicklung einer Small fiber-Neuropathie **nach Einnahme der ersten Dosis** fest. Das **schwere periphere Brennen** und die durch Untersuchungsbefunde abgesicherte Neuropathie traten kurz nach Behandlungsbeginn auf; sie besserten sich nach Einnahmeabbruch, was aufgrund der Abwesenheit anderer Risikofaktoren nahelegt, dass Ciprofloxacin zur Entwicklung der Neuropathie beitrug.  
[https://www.researchgate.net/publication/235688074\\_Ciprofloxacin\\_Induced\\_Acute\\_Small\\_Fibre\\_Neuropathy\\_Case\\_Report](https://www.researchgate.net/publication/235688074_Ciprofloxacin_Induced_Acute_Small_Fibre_Neuropathy_Case_Report) → DOI: 10.1017/S031716710001742X

### 2) Therapieresistenter akuter Schmerz in Verbindung mit Fluorchinolon-induzierter peripherer Neuropathie.

Dies ist ein Fallbericht über einen Patienten, der in der neurologischen Abteilung eines städtischen Universitätsklinikums in den USA untersucht wurde. Der 20-jährige gut eingestellte Typ-1-Diabetiker präsentierte sich nach 10-tägiger Anwendung von Levofloxacin, das wegen eines Verdachts auf Epididymitis verordnet wurde, mit kurz andauerndem bilateralem Schmerz der unteren Extremitäten. **Bei dem Patienten wurde ursprünglich ein komplexes regionales Schmerzsyndrom diagnostiziert...** Nach Dursicht der Patientenakte und begrenztem Ansprechen auf medizinische Versorgung wurde der Zustand des Patienten als Fluorchinolon-bedingte Nebenwirkung klassifiziert... Am 30. Behandlungstag wurde dem Patienten detailliert mitgeteilt, um welche Art von Neuropathie es sich in seinem Fall handelt, **dass diese über Monate andauern kann** und dass sie sich schließlich von selbst zurückbildet. Ihm wurde empfohlen, dass er zur Nachuntersuchung seinen Hausarzt verständigt und bei Verschlechterung der Symptome die Notaufnahme aufsucht.  
[https://www.researchgate.net/publication/315719574\\_Intractable\\_Acute\\_Pain\\_Related\\_to\\_Fluoroquinolone-Induced\\_Peripheral\\_Neuropathy](https://www.researchgate.net/publication/315719574_Intractable_Acute_Pain_Related_to_Fluoroquinolone-Induced_Peripheral_Neuropathy) → DOI: 10.1080/15360288.2017.1301619

### 3) Permanente periphere Neuropathie: Ein Fallbericht über eine seltene aber schwere belastende Nebenwirkung durch Fluorchinolonanwendung.

Wir berichten über eine 57-jährige Patientin, die wegen einer Harnwegsinfektion mit zweimal täglich 250 mg Ciprofloxacin behandelt wurde... 2 Monate später entwickelte sie **Ganzkörperbrennen** und **Alopezie**. Das Brennen begann nach ihrer Auskunft 2 oder 3 Tage nach Beendigung der Ciprofloxacineinnahme. Das Brennen dauerte 3 Wochen an und bildete sich zurück, trat aber 3 Wochen später wieder verstärkt auf... Sie nannte eine **Schmerzintensität von 10/10**... Leichte Berührungen und Nadelstiche verursachten Schmerzen und Parästhesien der oberen und unteren Extremitäten... **Zwei Jahre nach dem initialen Einsetzen der Symptome leidet die Patientin weiterhin unter Ciprofloxacin-assoziierten Polyneuropathien**. Während des jüngsten Besuchs berichtet sie über **konstante Schmerzen** mit einer Intensität von 7/10 und die Unfähigkeit, länger als 2 Minuten schmerzfrei zu gehen... Die Patientin nimmt zur Kontrolle der Schmerzsymptomatik täglich 20 mg Amitriptylin.... Trotz scheinbar signifikanter Studiendaten und zahlreicher Patientenberichte verordnen Ärzte entgegen den Empfehlungen der FDA weiterhin unsystematisch Fluorchinolonantibiotika... Wir hoffen, dass der neue Warnhinweis der FDA und die Präsentation dieses Falls dazu beitragen, dass Ärzte bezüglich der Auswahl der Behandlungsmethoden gewissenhafter vorgehen.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528905/>

# REPRODUKTION

## EMBRYOTOXIZITÄT UND TERATOGENITÄT [s. a. Anaphylaxie]

### 1) Embryotoxische und teratogene Wirkungen von Norfloxacin auf trächtige Albinoratten.

Norfloxacin verursachte eine **signifikante Abnahme der Anzahl überlebensfähiger Föten**, eine Zunahme von **Fötusresorptionen** und **Wachstumsverzögerungen** beim Nachwuchs; dieser zeigte dosisabhängige **viszerale und skelettale Defekte**. Da Norfloxacin fetale Defekte und Abnormalitäten verursachte, ist eine Vermeidung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft angebracht.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3930024/>

### 2) Evaluation teratogener Wirkungen von Ciprofloxacin auf die Albinoratte.

Ciprofloxacin wirkte **embryo-/fetotoxisch** und verursachte **in allen untersuchten Dosierungen** [niedrigste untersuchte Dosis (15 mg/kg/T) entspricht Standardtagesdosis (2x500 mg)] **Fehlgeburten, geringe Wurfzahlen, Wachstumsverzögerungen beim Nachwuchs, Totgeburten und Fötusresorptionen**.

<http://jms.org.br/PDF/v27n1a05.pdf>

### 3) Weitere Analyse der Risiken eines ungünstigen Geburtsergebnisses nach maternalem Fluorchinolongebrauch.

Unsere Studie gibt Anlass zur Sorge, dass eine pränatale Exposition gegenüber Fluorchinolonen mit einem **erhöhten Risiko für knöcherne Fehlbildungen** assoziiert ist.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16144758/>

### 4) Sicherheit der neuen Fluorchinolone während der Schwangerschaft.

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe führten in der Chinolongruppe mehr Schwangerschaften aufgrund unklarer **fetaler Notsituationen** zu Kaiserschnittgeburten.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090389>

### 5) Schwangerschaftsverlauf nach Exposition gegenüber Fluorchinolonen während der Schwangerschaft: eine multizentrische prospektive kontrollierte Studie.

Bedenken bezüglich der Teratogenität von Fluorchinolonen führten zu einer Beschränkung der Verordnungen bei Schwangeren... **Frauen, die mit Chinolonen behandelt wurden, wiesen im Unterschied zu Frauen ohne Exposition gegenüber teratogenen Substanzen eine tendenziell erhöhte Rate an therapeutischen Schwangerschaftsabbrüchen auf, was zu erniedrigten Lebendgeburtenraten führte...** In Verbindung mit der Tatsache, dass Fluorchinolone die menschliche Plazenta durchdringen, sind mutagene und karzinogene Wirkungen auf den sich entwickelnden Fetus theoretisch möglich... In einer jüngeren Studie zeigte sich eine **hohe Rate von Missbildungen** (11.9%) unter Kindern, die in utero gegenüber Ofloxacin exponiert waren...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105599/>

### 6) Fallberichte: Japanisches Flussfieber bei Schwangeren in Indien.

Wir berichten über 5 schwangere Patientinnen mit japanischem Flussfieber, die in Indien zwischen Oktober 2001 und Februar 2002 behandelt wurden. Vier der 5 Frauen wurden initial mit Ciprofloxacin behandelt. 3 Frauen hatten Totgeburten, eine hatte eine Fehlgeburt, und eine hatte ein untergewichtiges Baby, was nahelegt, dass Ciprofloxacin nicht bei Schwangeren eingesetzt werden sollte und dass das japanische Flussfieber zu schweren Nebenwirkungen während der Schwangerschaft führen kann...

**In den hier beschriebenen 5 Fällen von japanischem Flussfieber kam es bei drei mit Ciprofloxacin behandelten Patientinnen und einer mit Cefuroxim behandelten Patientin zum Fetal Tod.** Die fünfte Patientin erhielt Ciprofloxacin und Chloramphenicol und hatte ein untergewichtiges Baby.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15307429> → DOI: 10.1016/S0035-9203(03)80032-9)

## **SPERMIEN UND TESTIS (in vivo)**

### **1) Wirkungen von Linezolid, Levofloxacin und Moxifloxacin auf die Sertoli-Zelllinie SerW3.**

Eine besondere Nebenwirkung spielt bei einigen Chinolonen eine Rolle. Sie können die Fertilität beeinflussen. **Es kann zu einer Abnahme der Spermienzahl und Veränderung der Spermienmorphologie kommen.**

[http://www.diss.fu-](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000012195/Dissertation_Agnes_Foest.pdf)

[berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_000000012195/Dissertation\\_Agnes\\_Foest.pdf](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000012195/Dissertation_Agnes_Foest.pdf)

### **2) Nebenwirkungen von Ciprofloxacin auf Apoptose im Testis and Spermienparameter der Ratte.**

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Ciprofloxacin die Spermienkonzentration, -beweglichkeit und -lebensfähigkeit signifikant erniedrigte. Zudem führte die Ciprofloxacinbehandlung im Vergleich mit der Kontrollgruppe zu einer signifikanten Abnahme der Anzahl spermatogener Zellen (Spermatogonien, Spermatozyten, Spermatiden und Spermien) in den Hodenkanälchen. Die apoptotischen Keimzellen waren in der experimentellen Gruppe gegenüber den Kontrollen signifikant erhöht... **Eine Zunahme apoptotischer Keimzellen kann zu einer fehlerhaften Spermatogenese und Unfruchtbarkeit führen...**

<http://www.bioline.org.br/pdf?rm08012>

### **3) Wirkung einer experimentell induzierten Escherichia coli-Epididymoorchitis und Ciprofloxacinbehandlung auf die Spermatogenese der Ratte.**

**In gesunden Ratten verursachte Ciprofloxacin erkennbare histologische Schädigungen, die mit einer milden Abnahme des Hodenvolumens und der Spermakonzentration assoziiert waren...** Unsere Studienergebnisse sprechen für ein gonadotoxisches Potential von Ciprofloxacin, dessen Bedeutung für die Anwendung am Menschen in weiteren Studien untersucht werden sollte.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17430273>

### **4) Nebenwirkungen einiger Chinolonvertreter auf den Rattenhoden.**

Unter Ofloxacin, Ciprofloxacin und Pefloxacin kam es zu einer **signifikanten Beeinträchtigung der Funktion und Struktur des Rattenhodens.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623489>

### **5) Langzeitwirkungen von Ciprofloxacin auf Testikelgewebe: Belege für biochemische und histochemische Veränderungen.**

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass sich nach langfristiger Verabreichung von Ciprofloxacin bedeutende biochemische Veränderungen im Zytoplasma des Keimepithels ereignen, welche den Verlust physiologischer Funktionen und Fruchtbarkeitsprobleme zur Folge haben können. Ciprofloxacin kann durch Beeinflussung der Leydigzellen ein Ungleichgewicht der Gonadotropin- und Testosteron-Serumspiegel verursachen... **In einigen Studien wird berichtet, dass sogar eine kurzfristige Ciprofloxacinverabreichung zu toxischen Wirkungen auf das männliche Reproduktionsvermögen führte...** Nach Ciprofloxacinverabreichung verändert sich der Energiestoffwechsel von Spermatogonien, Spermatozyten und Sertolizellen der Hodenkanälchen in Form eines **Shifts von Glukose zu Lipiden**. Folglich führt ein Versorgungsmangel zur Zelldegeneration.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850316/>

### **6) Zur Rolle der Mitochondrien bei Ciprofloxacin-induzierter Apoptose muriner Spermazellen.**

Untersuchungen zu Wirkungen klinisch erreichbarer Ciprofloxacinindosierungen auf kultivierte Mausspermien zeigten, dass **bei klinisch erreichbaren Konzentrationen Spermaschädigungen** durch eine Apoptoseinduktion über den mitochondrialen Signalweg möglich sind.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23420823>

### **7) Zur Wirkung von Ciprofloxacin auf DNA-Schäden der Spermien, des Fruchtbarkeitspotentials und der frühembryonalen Entwicklung von NMRI-Mäusen.**

Ciprofloxacin verursachte DNA-Schäden und Chromatinanomalien in Spermazellen, die zu einer **beobachteten verminderten Fruchtbarkeitsrate** und einer **verzögerten Embryonalentwicklung** beitragen könnten.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4312808/>

#### **8) Wirkungen von Levofloxacin auf Testisgewebe und Spermatogenese der Ratte.**

Levofloxacin verursacht histopathologische Veränderungen bei Spermatozyten, vor allem im Hochdosisbereich. *[Die hier verabreichte maximale Gesamtdosis (0.08 mg/kg x 60 T) entspricht lediglich 336 mg bei einer 70 Kg schweren Person.]* Folglich kann es die männliche Fruchtbarkeit reduzieren, weshalb weitere Studien erforderlich sind... *Unsere Ergebnisse legen nahe, dass dieses Arzneimittel im Gegensatz zu anderen Antibiotika dosisabhängige Wirkungen auf alle Parameter der Spermatogenese ausübt und mehr histopathologische Veränderungen verursacht.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4819380/>

# SKELETTMUSKULATUR

## ALLGEMEINE EINSCHÄTZUNGEN

### 1) Muskuloskelettale Komplikationen durch Fluorchinolone: Richtlinien und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Sportlern.

Fluorchinolone üben eine toxische Wirkung nicht nur auf die Sehne, sondern auch auf das Knorpel-, Knochen- und Muskelgewebe aus. Derzeit entwickelt sich das Wissen um das gesamte Spektrum der muskuloskelettalen Schädigungen von Fluorchinolantonibiotika, und ein Großteil der Toxizitätsmechanismen wurde bislang nicht vollständig beleuchtet... Williams und Mitarbeiter haben als erste gezeigt, dass Fluorchinolone (Ciprofloxacin) eine direkte Wirkung auf den Fibroblastenstoffwechsel ausüben... Die gegenwärtige Literatur belegt eine starke Assoziation zwischen Fluorchinolonexposition und anschließender Entwicklung von Sehnenstörungen, einschließlich Rupturen.

Obwohl davon ausgegangen wird, dass etwa 1% der Patienten bei Fluorchinolongebrauch von einer Arthralgie betroffen sind, wurde in einer retrospektiven Studie zur Fluorchinolonanwendung von Patienten mit einer Sinusitis festgestellt, dass die Inzidenz von Arthralgien und/oder Myalgien 25% betrug... Gegenwärtig gibt es keine veröffentlichten Studien zur Arthropathie und Fluorchinolonanwendung bei Erwachsenen. Obwohl eine Behandlung dieses Themas in Bezug auf die pädiatrische Population den Rahmen dieser Studie sprengen würde, sollte angemerkt werden, dass mehrere Studien eine Assoziation zwischen Fluorchinolonen und Arthropathien bei Kindern anhand von MRT-Aufnahmen der Gelenke untersucht haben. MRT-Bilder sind im Hinblick auf Störfaktoren etwas schwierig zu interpretieren, aber Gelenkergüsse und Knorpelanomalien wurden beobachtet...

In Verbindung mit Fluorchinolonen wurden zahlreiche Muskelsyndrome beschrieben, welche von milde ausgeprägten Myalgien bis zur lebensbedrohlichen Rhabdomyolyse reichen. Tatsächlich legen einige Autoren nahe, dass Myalgien die häufigste Nebenwirkung der Fluorchinolonanwendung darstellen können...

Fluorchinolantonibiotika sind mit einer großen Bandbreite an muskuloskelettalen Komplikationen assoziiert, die das Sehnen-, Knorpel-, Knochen- und Muskelgewebe betreffen und wahrscheinlich unterschätzt und lückenhaft dokumentiert werden. Die Pathoätiologie dieser Komplikationen wird weiterhin untersucht, sie scheint jedoch sowohl mit Veränderungen zellulärer Signalproteine als auch mit direkten toxischen Wirkungen in Verbindung zu stehen... Solange keine neuen Erkenntnisse vorliegen und andere Antibiotikaklassen verfügbar sind, sollte man bei der Verordnung von Fluorchinolantonibiotika Vorsicht walten lassen. Patienten sollten immer über Anwendungsrisiken der Fluorchinolone aufgeklärt werden, selbst wenn deren Verordnung den Standardempfehlungen entspricht.

[https://www.researchgate.net/publication/49848217\\_Musculoskeletal\\_Complications\\_of\\_Fluoroquinolones\\_Guidelines\\_and\\_Precautions\\_for\\_Usage\\_in\\_the\\_Athletic\\_Population](https://www.researchgate.net/publication/49848217_Musculoskeletal_Complications_of_Fluoroquinolones_Guidelines_and_Precautions_for_Usage_in_the_Athletic_Population)

### 2) Fluorchinolone und Tendinopathie: Eine Anleitung für Sportler und Sportärzte und systematische Überprüfung der Literatur.

Fluorchinolone sind effektive Antimikrobiotika, wirken jedoch stark zytotoxisch auf humanes Bindegewebe. Trotzdem glauben einige Kliniker immer noch, dass das Risiko einer Fluorchinolon-assoziierten Tendinopathie vernachlässigbar ist. Allerdings können die Konsequenzen schwerwiegend sein, da einige Patienten eine substantielle dauerhafte Invalidität erleiden... Nach allgemeiner Auffassung soll der Patient bei ersten Anzeichen einer Fluorchinolon-assoziierten Tendinopathie das Antibiotikum absetzen und fortan keine Fluorchinolone mehr einnehmen... Allerdings gewährleistet das Absetzen des Fluorchinolons nach dem Einsetzen von Sehnenschmerzen oder -entzündungen nicht zwangsläufig eine intakte Sehnenstruktur, da diese symptomatisch werden können oder viele Monate nach Therapieende reißen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4080593/>

### 3) Fluorchinolon-assoziierte Tendinopathie: Stellt Levofloxacin das größte Risiko dar?

Fluorchinolantonibiotika haben kürzlich aufgrund von Sicherheitsbedenken zunehmend landesweite Aufmerksamkeit erregt. Eine gut beschriebene und schwerwiegende Nebenwirkung der Fluorchinolone ist die Tendinitis und Sehnenruptur. Diese Sehnenschäden können zu langfristigen Folgewirkungen mit chronischen Schmerzen und Beweglichkeitseinschränkungen führen und chirurgische Eingriffe erfordern...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138564>

#### 4) Fluorchinolon-induzierte schwere, dauerhafte, multisymptomatische Nebenwirkungen.

Tendinopathien zählen zu den charakteristischsten und am besten bekannten Nebenwirkungen der Fluorchinolone und werden mit Mechanismen in Verbindung gebracht, die **oxidativen Stress und mitochondriale Toxizität** verursachen (weitere Mechanismen können eine Rolle spielen). Diese Mechanismen erklären weitere berichtete Nebenwirkungen, darunter muskuläre, kognitive/zentralnervöse, psychiatrische, periphere und gastroenterologische Nebenwirkungen.

<http://www.saferpills.org/wp-content/uploads/2014/10/FQ-induced-serious-persistent-multisx-adverse-effects-BMJ-Case-Reports.pdf>

## SEHNEN

### INZIDENZ UND LATENZ

#### 1) Fluorchinolon-induzierte bilaterale Ruptur der Achillessehne: Klinische und sonographische Ergebnisse.

Fluorchinolon-induzierte Tendinopathien sind in der Literatur lückenhaft dokumentiert.

<http://www.reumatismo.org/index.php/reuma/article/view/140>

#### 2) Fluorchinolon-induzierte Tendinopathie: Was wissen wir?

Fluorchinolon-induzierte Tendinopathien sind sowohl in der Literatur als auch in der Datenbank der FDA lückenhaft dokumentiert.

<https://pdfs.semanticscholar.org/b8ff/5ef2016ac6548d0976a2189a744666a06edf.pdf>

#### 3) Chinolon-induzierte Achillessehnenruptur: zwei Fallbeispiele.

Die Inzidenzraten für Sehnenerkrankungen bei Norfloxacin (Barazan®) liegen bei **10/10000**, für Ciprofloxacin (Ciprobay®) bei **44/10000** und für Ofloxacin (Tarivid®) bei **96/10000** [Stand Dez. 2005]. Die ersten Nebenwirkungs-Symptome nach Chinoloneinnahme können, wie verschiedene Studien und Zusammenstellungen von Fällen aufzeigen, schon **zwei Stunden nach Therapiebeginn sowie auch erst Monate nach Therapieende** auftreten und sind nicht dosisabhängig.

[https://www.researchgate.net/publication/257669091\\_Chinolon-induzierte\\_Achillessehnenruptur\\_-\\_zwei\\_Fallbeispiele](https://www.researchgate.net/publication/257669091_Chinolon-induzierte_Achillessehnenruptur_-_zwei_Fallbeispiele) → DOI: 10.1007/s10302-005-0192-y

#### 4) Einfluss von Ciprofloxacin und verschiedenen Hämofiltrat-Fractionen vom Patienten mit chronischer Nierenerkrankung auf Tenozyten des Menschen in vitro.

Angaben zur Häufigkeit der Chinolon-induzierten Tendopathien variieren in der Fachliteratur deutlich. Gründe hierfür sind, dass neben wenigen retrospektiven Studien vor allem Fallberichte als Informationsquelle dienen. Diese klinischen Berichte werden jedoch oft nur beim Eintreten einer Sehnenruptur verfasst. **Viele Fälle einer mit schmerzhaften Symptomen einhergehenden Tendinitis werden jedoch vermutlich gar nicht erfasst.**

**Erschwerend kommt hinzu, dass ein Kausalzusammenhang zu einer Therapie mit Chinolonen oft nur schwer herzustellen ist.** Dies liegt vor allem an der **mitunter erheblichen Latenzzeit von bis zu 180 Tagen und mehr**, die zwischen Beginn einer Chinolon-Therapie und dem Auftreten erster Symptome liegen kann

<http://edoc.rki.de/documents/dissertationen/askar-mona-2010-11-19/PDF/askar.pdf>

### DOSIS-WIRKUNGS-BEZIEHUNG

#### 1) Muskuloskelettale Schädigungen in Verbindung mit Fluorchinolonantibiotika.

Die Schädigungen waren **nicht dosisabhängig** und traten bei Behandlungen auf, die einer gewöhnlichen, einer kürzeren oder einer längeren Anwendungsdauer entsprachen.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009412980500043X> → DOI: 10.1016/j.cps.2005.05.004

#### 2) Chinolon-induzierte Achillessehnenruptur: zwei Fallbeispiele.

Das Eintreten der Nebenwirkung geschieht oft ohne Vorzeichen, ist **nicht dosisabhängig** und kann schon ein

paar Stunden nach Therapiebeginn genauso wie auch erst mehrere Wochen nach Therapieende auftreten.  
[https://www.researchgate.net/publication/257669091\\_Chinolon-induzierte\\_Achillessehnenruptur\\_-\\_zwei\\_Fallbeispiele](https://www.researchgate.net/publication/257669091_Chinolon-induzierte_Achillessehnenruptur_-_zwei_Fallbeispiele)

### 3) Epicondylitis nach Behandlung mit Fluorchinolonantibiotika.

Bei der Sehne handelt es sich um eine bindegewebige Struktur mit geringem Zellgehalt, hauptsächlich Fibroblasten, geringer Durchblutung und hoher Anzahl an Kollagenfasern. Es könnte eine direkte toxische Wirkung auf Kollagenfasern vorliegen. Das plötzliche Einsetzen von Tendopathien, die **manchmal nach einer Chinolon-Einzeldosis** auftreten, legt die Möglichkeit einer direkten Toxizität nahe.  
<http://www.boneandjoint.org.uk/content/jbjsbr/77-B/2/293.full.pdf>

### 4) Fluorchinolon-assoziierte Sehnenerkrankungen: Eine Studie zu 42 Spontanberichten aus dem Zeitraum 1988 bis 1998.

Das plötzliche Einsetzen von Tendinopathien, welche sich **gelegentlich nach einer Fluorchinolon-Einzeldosis** ereignen, legt eine direkte toxische Wirkung auf Kollagenfasern nahe.  
[http://databankwslareb.nl/Downloads/ACR2001\\_920.pdf](http://databankwslareb.nl/Downloads/ACR2001_920.pdf)

### 5) Multiple Sehnenrupturen nach Levofloxacintherapie.

Die Sehnentoxizität der Fluorchinolone ist bei der Ratte dosisabhängig, kann aber beim Menschen jederzeit während der Behandlung auftreten, **sogar nach einer Einzeldosis**.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X03002392> →  
DOI: 10.1016/j.jbspin.2003.10.016

### 6) Levofloxacin-assoziierte Achillessehnenruptur und Tendinopathie.

Der Mechanismus der toxischen Wirkungen auf das Bindegewebe ist unbekannt. Die Sehnenerkrankungen können sich schnell ereignen, aber Tendinitis und Sehnenrupturen können erst mehrere Monate nach der Behandlung auftreten. **Eine Einzeldosis kann ausreichend sein, um langanhaltende strukturelle Veränderungen zu verursachen**. Die chelierenden Eigenschaften der Fluorchinolone könnten die Integrität der Sehnen stören, aber es ist auch möglich, dass Mitochondrien ein biologisches Ziel repräsentieren.  
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365540310015863> →  
DOI: 10.1080/00365540310015863

### 7) Orale Fluorchinolone und das Risiko von Netzhautablösungen.

Die berichteten **Fälle von Sehnenrupturen nach nur einer Fluorchinolondosis** stützen die Hypothese der akut-toxischen Wirkung dieser Arzneimittel auf möglicherweise alle Bindegewebstypen...  
<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1148331>

## VORLÄUFIGE EXPERIMENTELLE DATEN

### 1) Wirkungen von Ciprofloxacin auf den Fibroblastenstoffwechsel des Sehnen-, Paratenon- und Kapselgewebes.

**Ciprofloxacin hemmte in therapeutischen Konzentrationen die Kollagensynthese und Proliferation von Fibroblasten und erhöhte den Kollagenabbau**. Diese Wirkung wurde **bei allen untersuchten Fibroblastenpopulationen** beobachtet (Achillessehne, Paratenon und Schulterkapsel). Die beobachteten Wirkungen können bei der Entwicklung einer Fluorchinolon-assoziierten Tendinitis, Sehnendegeneration und Sehnenruptur eine Rolle spielen.  
[https://www.researchgate.net/publication/12475442\\_The\\_effect\\_of\\_ciprofloxacin\\_on\\_tendon\\_paratenon\\_and\\_capsular\\_fibroblast\\_metabolism](https://www.researchgate.net/publication/12475442_The_effect_of_ciprofloxacin_on_tendon_paratenon_and_capsular_fibroblast_metabolism)

### 2) Wirkungen von Glukokortikoiden und Chinolonen auf Tenozyten vom Menschen in vitro.

Nach der Einzelbehandlung mit Ciprofloxacin bzw. Levofloxacin zeigten sich bei allen getesteten Konzentrationen Veränderungen sowohl in der Ultrastruktur humaner Tenozyten als auch der Matrix. Im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle kam es nach Inkubation mit beiden Chinolonen **bereits in**

Konzentrationen, die auch im Blutplasma von Chinolon-behandelten Patienten erreicht werden (etwa 3 mg/L Fluorchinolon), zu einer verringerten Produktion der extrazellulären Matrix, was auf eine **verringerte Syntheseleistung und Vitalität der Zelle** oder einen **Matrixabbau** hindeutet. Außerdem konnten vermehrt meist mit Fett gefüllte Vakuolen und Vesikel beobachtet werden, was u. a. auch auf einen erhöhten Abbau oder Umbau von Zellstrukturen hindeuten könnte. Dies bestätigte sich bei der Analyse der Zellorganellen. **Insbesondere die Mitochondrien waren meist strukturlos**, entweder ohne eine erkennbare Cristae-Struktur oder mit aufgeweiteten Cristae, und insgesamt aufgebläht. Das rER wies häufig häufig eine Aufweitung und eine Ablösung der Ribosomen auf. Auch die Aufweitung der lamellenartigen Anordnung der Golgi Apparate verdeutlichte den beginnenden **Funktionsverlust** und die **Degeneration der Zellorganellen**. Im Zellkern war eine klare Differenzierung zwischen Heterochromatin und Euchromatin nur noch schwer möglich, und der Anteil an aktivem Euchromatin schien verringert... Darüber hinaus ließen sich bereits ab der geringsten getesteten Konzentration sowohl für Ciprofloxacin als auch für Levofloxacin bei einigen Zellen die Anzeichen eines apoptotischen Zelltods nachweisen.

(Quelle: Sendzik, J, Berliner Beiträge zur Pharmazie, Bd. 6. Berlin 2006, S. 53.)

### **3) In vitro-Studie zur zytotoxischen Wirkung der Chinolone auf Kaninchtenozyten.**

Tendinitiden und Sehnenrupturen verkomplizieren die Fluorchinolontherapie... Diese neuen Chinolone sind stärkere antimikrobielle Substanzen als die älteren nicht-fluorierten Verbindungen wie z. B. Nalidixinsäure. Wir verglichen die Wirkungen eines Chinolons (Nalidixinsäure) und zweier Fluorchinolone (Norfloxacin und Pefloxacin) auf kultivierte Kaninchen-Achillessehnenzellen... Bei einer Konzentration von  $10^{-3}$  mol/L stimulierte Nalidixinsäure die allgemeine mitochondriale Aktivität, während Fluorchinolone die mitochondriale Aktivität erniedrigten... Unsere mittels Neutralrot-Test und MTT-Test an Kaninchtenozyten durchgeführten in vitro-Untersuchungen deckten ähnliche dosisabhängige Sehenschädigungen bei Pefloxacin und Norfloxacin auf, während Nalidixinsäure keine Schädigungen verursachte. Darüberhinaus zeigten Untersuchungen mittels MTT und Rhodamin 123 eine zytotoxische Wirkung von Fluorchinolonen (Norfloxacin und Pefloxacin) auf Mitochondrien (allgemeine Aktivität und mitochondriale Succinat-Dehydrogenase-Aktivität), während Nalidixinsäure nicht zytotoxisch wirkte. **Diese einander ergänzenden Ergebnisse legen nahe, dass Mitochondrien zu den biologischen Zielen sehenschädigender Fluorchinolone zählen.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9733283> → DOI: 10.1023/A:1007435025616

### **4) Ciprofloxacin beeinflusst Calciumsignale infolge einer Reduktion der mitochondrialen DNA in Jurkat-Zellen.**

**Unglücklicherweise inhibiert Ciprofloxacin auch die menschliche Topoisomerase II, vor allem deren mitochondriale Isoform.** Diese Nebenwirkung führt zu einer eingeschränkten Replikation der mitochondrialen DNA und verursacht daher eine **Fragmentierung und graduelle Abnahme der mitochondrialen DNA.**

<http://aac.asm.org/content/50/5/1664.full>

### **5) Multiparametrische MRT zur Darstellung von Glykosaminoglykanveränderungen der Achillessehne während der Ciprofloxacinverabreichung an gesunde Männer.**

Da die Funktion der Achillessehne von ihrer biochemischen Zusammensetzung abhängt und biochemische Veränderungen morphologischen Veränderungen vorausgehen, kann die Detektion biochemischer Veränderungen dabei helfen, das Risiko einer sich entwickelnden Tendinopathie zu beleuchten.

**Zu den pathologischen Veränderungen zählt ein Anstieg des Glykosaminoglykangehalts, welcher von einem Anstieg der Natriumkonzentration begleitet wird...** Unsere Studie zeigt, dass die Natrium-MRT geeignet ist, um Veränderungen des Glykosaminoglykangehalts der Achillessehne nach Ciprofloxacineinnahme durch gesunde Männer nachzuweisen. **Die Veränderungen wurden 10 Tage nach der Ciprofloxacineinnahme beobachtet, das Natriumsignal erreichte nach 5 Monaten wieder den Normalwert...** Unsere Studie stellt eine Verbindung zwischen Ciprofloxacineinnahme und Achillstendinopathie her. **Während in bisherigen Studien der Verdacht geäußert wurde, dass die Fluorchinolon-assoziierte Achillstendinopathie mit dem Alter des Patienten, einer Kortisonbehandlung und Nierenversagen korreliert, zeigt unsere Studie, dass Achillessehnenveränderungen auch bei gesunden jungen Männern beobachtet werden können.** Obwohl diese Veränderungen durch MR-Bilder verifiziert wurden, führten die Veränderungen nicht zu klinischen Symptomen einer Tendinopathie oder Sehnenverletzung; allerdings wurden alle Probanden [insgesamt 7 mit

einem Durchschnittsalter von 32 J.] darum gebeten, innerhalb von wenigstens 14 Tagen nach Beginn der Ciprofloxacin-Einnahme auf intensive körperliche Aktivität zu verzichten.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4441530/>

## FALLBERICHTE

### 1) Spontane **bilaterale Patellarsehnenruptur**: Fallbericht und Überprüfung der Fluorchinolon-induzierten Tendinopathie.

Ein 47-jähriger männlicher Freizeitläufer **ohne vorherige Komorbiditäten** stellte sich in unserer Notaufnahme mit bilateralem Kniebeschmerz und Gehunfähigkeit vor. Zwei Wochen vor der Präsentation wurde der Patient wegen einer Lungeninfektion mit zweimal täglich 500 mg Ciprofloxacin behandelt... Es wurde ein operativer Eingriff durchgeführt... Nach der Reparatur begann der Patient mit einem postoperativen Rehabilitationsprogramm... **1 Jahr später konnte der Patient wieder ohne Krücken laufen**... Unser Patient war 47 Jahre alt und hatte keine systemische Erkrankung oder prädisponierenden Risikofaktoren außer der kürzlich erfolgten Fluorchinoloneinnahme.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4929805/>

### 2) Fluorchinolon-assoziierte **bilaterale Patellarsehnenruptur**: Ein Fallbericht und Überprüfung der Literatur.

Wir präsentieren den Fall eines 43-jährigen Patienten **ohne vorherige Komorbiditäten**, der nach einer Fluorchinolonbehandlung eine atraumatische bilaterale Patellarsehnenruptur erlitt. Seine Medikamentengeschichte enthielt nur einen signifikanten Hinweis auf eine 10-tägige Ciprofloxacinbehandlung wegen einer Atemwegserkrankung, die 3 Monate vor der Schädigung abgeschlossen wurde... Der Patient unterzog sich einer Reparatur der gerissenen Patellarsehnen mittels transossärer Refixation... **Nach 12 Monaten hat er seine vollständige Kniegelenksfunktion wiedererlangt**.  
<http://militarymedicine.amsus.org/doi/pdf/10.7205/MILMED-D-09-00142>

### 3) Ein seltener Fall von **Supraspinatussehnenruptur**.

Ein 66-jähriger Patient wurde wegen einer akuten myelomonozytären Leukämie mit Mitoxantron, Cytarabin und Etoposid behandelt. Wir verabreichten ihm standardmäßig zweimal täglich 500 mg Ciprofloxacin oral als antibakterielle Prophylaxe. Zwei Wochen später klagte er über Schmerzen in beiden Schultern, welche sich zunehmend verschlechterten, bis er die Arme nicht mehr heben konnte. Er hatte auch Schmerzen in der Hüfte und den Knien, aber die Achillessehnen waren nicht betroffen. Es waren keine Anzeichen einer Entzündung zu sehen, aber das Erasten des Insertionspunkts der Supraspinatussehne provozierte eine Schmerzreaktion. Im Ultraschall zeigte sich eine bilaterale Teilruptur der Supraspinatussehne und eine Subscapularistendinopathie. Unser Verdacht richtete sich auf Ciprofloxacin-Toxizität, weshalb wir das Arzneimittel absetzten und dem Patienten Analgetika und Physiotherapie verordneten. Die Schmerzen bildeten sich im Laufe weniger Tage vollständig zurück, **allerdings nahm die vollständige funktionelle Erholung einige Monate in Anspruch**. Aufgrund der Schwere der Nebenwirkungen führten wir keine Reexposition mit Ciprofloxacin durch... Das Alter unseres Patienten scheint der einzige Risikofaktor gewesen zu sein, da er keine Kortikosteroide einnahm und keine Nierendysfunktion aufwies.  
[https://www.researchgate.net/publication/51879735\\_A\\_rare\\_case\\_of\\_supraspinatus\\_tendon\\_rupture](https://www.researchgate.net/publication/51879735_A_rare_case_of_supraspinatus_tendon_rupture)

### 4) Ciprofloxacin-assoziierte Ruptur der **Tibialis anterior-Sehne**.

Ein 40-jähriger Patient mit akuter lymphatischer Leukämie wurde kürzlich mit Schwellungen nahe des Fußrückens und des Sprunggelenks an unsere Radiologie überwiesen. Er hatte akut einsetzende Schmerzen am Sprunggelenk. Diese nahmen beim Gehen zu, ließen aber bei Schonung nicht nach. Bei der körperlichen Untersuchung wurden Druckempfindlichkeit der Tibialis anterior-Sehne und Schwäche der Dorsalflexion festgestellt. Er hatte wegen einer Zystitis täglich 800 mg Ciprofloxacin für 7 Tage eingenommen. Die Symptome entwickelten sich innerhalb von 5 Tagen nach Therapiebeginn. Seine Leukämie bildete sich zurück. Er war nicht auf Kortikosteroide angewiesen und hatte keine Verletzungsbedingten Traumen... 2 Monate nach Absetzen von Ciprofloxacin stellte sich beim Patienten Erleichterung ein. **Eine Nachuntersuchung per MRT wurde nicht durchgeführt**.

[https://www.researchgate.net/publication/223209344\\_Rupture\\_of\\_anterior\\_tibial\\_tendon\\_associated\\_with\\_ciprofloxacin\\_therapy](https://www.researchgate.net/publication/223209344_Rupture_of_anterior_tibial_tendon_associated_with_ciprofloxacin_therapy)

#### **5) Chinolon-induzierte Sehnenruptur: Eine Fallserie.**

Ein 55-jähriger chronischer Raucher erhielt zweimal täglich 500 mg Levofloxacin wegen einer Atemwegsinfektion. 10 Tage nach Beendigung der Therapie kam es zu ausgeprägten Schmerzen der vorderen linken Schulter, die beim Heben von Gewichten zunahmen. Ruhigstellung und konservative Behandlung trugen nicht zur Symptomlinderung bei, und innerhalb von 3 Tagen nach Einsetzen der schmerzhaften Symptome registrierte er beim Anheben eines Wassereimers ein schnappendes Geräusch mit Nachgeben der vorderen Schulter. Die prominente Aufwölbung (Popeye-Muskel) entlang des vorderen Oberarms und die Sonographie zeigten eine **Sehnenruptur des langen Bizepskopfes**. Der Patient lehnte einen chirurgischen Eingriff ab und es wurde ein konservativer Behandlungsweg verfolgt. **6 Monate später verrichtet der Patient seine täglichen Aktivitäten mit leichtgradiger Schwäche zwischen Ellenbogen und Schulter.**

<http://www.ijurgery.com/index.php/isj/article/viewFile/805/801>

#### **6) Chinolon-induzierte Achillessehnenruptur: zwei Fallbeispiele.**

Wir berichten über einen 74-jährigen Patienten, der sich mit dem Bild einer Achillessehnenruptur rechts ohne vorangegangenes Trauma in unserer Orthopädischen Ambulanz vorstellte... Noch während der Behandlung mit Levofloxacin kam es ohne äußere Einwirkung oder Sturz zu einer Ruptur der rechten Achillessehne. Weiterhin berichten wir über eine 51-jährige Kollegin, die aufgrund rezidivierender Bronchitiden mit Ciprofloxacin behandelt wurde und bei der zwei Wochen nach der letzten Ciprofloxacineinnahme erst beim Tennisspielen die linke Achillessehne und abends im Badezimmer auch noch die rechte Achillessehne riss... Bei dem 74-jährigen Patienten zeigte sich bei der operativen Versorgung eine über eine Strecke von mindestens 6 cm stark aufgefaserte Achillessehnenruptur mit Zerreissung des Peritendineums. Die Fasern wurden sorgfältig aneinander adaptiert, so dass die Achillessehne mit einer kräftigen Bunnell- und einer Kessler-Naht wieder rekonstruiert werden konnte. **Bei der Nachsorge wurde für 2 Wochen ein Unterschenkelgipsverband in Spitzfußstellung angelegt. Daran schloss sich eine 4-wöchige Liegegipsbehandlung an. Von einer frühzeitigeren Belastung im Gips wurde aufgrund der ausgedehnten degenerativen Veränderungen der Sehne abgesehen.** Beim Erfragen des Heilungsverlaufes gab der Patient **nach 3 Monaten Beschwerdefreiheit bei wiederhergestellter Funktion** an. Auch bei der 51-jährigen Kollegin kam es zu einer operativen Versorgung beider Achillessehnen mit Rekonstruktion der Sehnen durch Bunnell- und Kessler-Nähte. **Die Nachsorge gestaltete sich aufgrund der beidseitigen Ruptur etwas schwieriger, aber nach 2 Wochen Liegegips in Spitzfußstellung konnte die Patientin mit Orthesen langsam wieder mobilisiert werden. Auch in diesem Fall kam es nach 3 Monaten zu Beschwerdefreiheit bei nahezu komplett wiederhergestellter Funktion.**

[https://www.researchgate.net/publication/257669091\\_Chinolon-induzierte\\_Achillessehnenruptur\\_-\\_zwei\\_Fallbeispiele](https://www.researchgate.net/publication/257669091_Chinolon-induzierte_Achillessehnenruptur_-_zwei_Fallbeispiele) → DOI: 10.1007/s10302-005-0192-y

#### **7) Levofloxacin-assoziierte Achillessehnenruptur und Tendinopathie.**

Wir berichten über 5 Fälle von Achillessehnenenerkrankung während einer Levofloxacineinnahme durch COPD-Patienten, von denen 3 durch Sehnenrupturen verkompliziert wurden. Die Latenzzeit zwischen der Levofloxacinbehandlung und dem Einsetzen erster Symptome betrug zwischen 2 und 8 Tage. Die häufigsten Beschwerden betrafen Schmerzen im unteren Wadenbereich. Die Rupturen ereigneten sich bei einer Kombination von Levofloxacin mit erhöhten Kortikosteroiddosierungen und nur geringer mechanischer Stresseinwirkung auf die Sehnen, gewöhnlich beim Gehen... Vier Patienten waren beidseits betroffen. Die Patienten wurden konservativ behandelt. **Keiner der Patienten erholte sich vollständig nach Beendigung der Levofloxacinbehandlung. Der Verlust der Lebensqualität war aufgrund von chronischen Schmerzen und Gehbehinderungen, die durch die Sehnenrupturen verursacht wurden, bedenklich, und in einem Fall nahm sich der Patient das Leben...**

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365540310015863> → DOI: 10.1080/00365540310015863

### 8) Tod nach bilateraler Achillessehnenruptur bei einem Patienten unter Fluorchinolonthherapie: Ein Fallbericht.

Ein gesunder 91-jähriger Patient erhielt wegen einer vermuteten bakteriellen Pneumonitis eine Fluorchinolonthherapie (Levofloxacin). Anschließend entwickelte er einen bilateralen Fersenschmerz, Ödeme und Ekchymosen, die zur Diagnose einer vollständigen bilateralen Achillessehnenruptur führten. Diese Arzneimittelnebenwirkung war diekt verantwortlich für den anschließenden körperlichen und psychologischen Verfall und unglücklichen Tod... Zehn Wochen nach der Diagnose erschien der Patient in der Notaufnahme mit einem **Gewichtsverlust von 11 Kg** und allgemeiner **Lethargie**. Er wurde zur Beurteilung hospitalisiert und hydratisiert und seine blutdrucksenkende Medikation wurde modifiziert (Quinapril, Spironolacton und Hydrochlorothiazid wurden abgesetzt). Er wurde mit stabilen Blutdruckwerten entlassen, deren enge Nachkontrolle durch seinen Hausarzt stattfinden sollte. Am nächsten Tag wurde der Patient mit einer nosokomial erworbenen Pneumonie zur stationären Pflege eingewiesen. Anschließend kam es zu **Nierenversagen, Sepsis, Herzversagen** und einem **Myokardinfarkt**. Nach einer Beratung mit dem Patienten und seiner Familie wurde die Betreuung eingestellt und eine Palliativversorgung initiiert, bis der Patient 11 Wochen nach der initialen Diagnose einer bilateralen Achillessehnenruptur verstarb... Was diesen Bericht so bemerkenswert macht, ist nicht die Schwere der Nebenwirkung, sondern die Schwere des Endergebnisses. Obwohl diese Medikamente zahlreiche Nebenwirkungen haben, wurde der Tod nie zuvor in der Literatur so offenkundig mit einer katalytischen Levofloxacinbehandlung in Verbindung gebracht.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2631494/>

### 9) Fluorchinolon-induzierte Tendinopathie: Bericht über 6 Fälle.

Wir beschreiben 6 Fälle von Fluorchinolon-induzierter Achillestendinitis bei 4 Frauen und 2 Männern mit einem durchschnittlichen Alter von 68.6 Jahren. Die Patienten stellten sich mit plötzlich auftretenden Schmerzen und Schwellungen vor, die oft bilateral auftraten... Eine rechtzeitige und angemessene Behandlung konnte längere Regenerationsphasen nicht verhindern und es gab immer ein Risiko für funktionelle Folgeschäden.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8832995>

### 10) Fluorchinolon-induzierte Epicondylitis bei Sportlern. Zwei Fallberichte.

Bei zwei Freizeitsportlern ereignete sich nach Fluorchinoloneinnahme eine Epicondylitis. Über ähnliche Fälle wurde in der Literatur nicht berichtet. In beiden Fällen setzten kurz nach Therapiebeginn Schmerzen ein. Diese waren stark und mit üblichen Behandlungsmethoden nicht zu kontrollieren. In der Sonographie waren ausgeprägte entzündliche Läsionen mit Pseudonekrosen zu sehen. Das MRT-Bild bestätigte die Läsionen und zeigte infraklinische Läsionen der angrenzenden Sehnen. Aufgrund der persistierenden Schmerzen bestand die Indikation einer chirurgischen Desinsertion und Biopsie der Sehnenansätze... Die Schmerzen bildeten sich postoperativ zurück und die Patienten konnten ihre Arbeit wieder aufnehmen, aber keiner der beiden war in der Lage, weiterhin Sport auszuüben.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7860672>

### 11) Karpaltunnelsyndrom nach Ciprofloxacin-induzierter Tendinitis.

Eine 77-jährige rechtshändige Patientin wurde wegen einer Harnwegsinfektion mit oralem Ciprofloxacin behandelt. Drei Tage später entwickelte sie einen bilateralen Handschmerz mit Schwellungen, welche sich nach dem Absetzen des Arzneimittels und einer kurzfristigen Behandlung mit oralen Steroiden und Antihistaminika zurückbildeten... Da sie starke Nachtschmerzen hatte, wurde sie an einen Neurologen überwiesen. Zu diesem Zeitpunkt, 4 Wochen nach dem Einsetzen und Rückgang der Schwellungen, waren immer noch die ersten drei Finger von Schmerzen betroffen, vor allem an der linken Hand... Die Verwendung einer Handgelenkschiene führte nicht zur Linderung der Symptome. Eine Nachuntersuchung zeigte 3 Monate später keine signifikante Verbesserung. Da die Symptome persistierten, unterzog sie sich einer bilateralen Karpaltunnel-OP, welche die Symptome beseitigte.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215992> → DOI: 10.1097/CND.0b013e3181d23a9c

### 12) Levofloxacin-assoziierte schwere Schultertendinopathie.

Wir berichten über den Fall einer 63-jährigen zuvor asymptomatischen Patientin, die eine schwere Schultertendinopathie erlitt, nachdem sie heimlich die verordnete Levofloxacin-Dosis zur Behandlung einer

ambulant erworbenen Pneumonie verdoppelte... Die Patientin wurde mit strikter körperlicher Schonung, NSAID, Schulterschlinge und Physiotherapie behandelt. Ihr Zustand besserte sich im Laufe von Wochen, die linke Schulter blieb schmerzhaft. **Im MRT-Bild zeigte sich drei Monate später ein partieller Riss der linken Supraspinatussehne (Sehnausdünnung 40%-50%), womit die Indikation für einen chirurgischen Eingriff gegeben war.** Bei der Arthroskopie zeigte sich eine Schädigung der Rotatorenmanschette mit subakromialem Impingement. Eine arthroskopische Stabilisierung mittels Fadenanker und subakromialer Dekompression wurde erfolgreich durchgeführt. Die Patientin befindet sich sechs Monate nach dem chirurgischen Eingriff in guter Verfassung.

<http://www.scielo.br/pdf/bjid/v16n4/v16n4a16.pdf>

### **13) Fluorchinolon-assoziierte Tendinopathie: Ein Fallbericht.**

Eine 42-jährige Patientin stellte sich in der Notaufnahme unseres Krankenhauses mit akut einsetzenden allgemeinen Schmerzen vor, die wenige Stunden nach Einnahme von Ciprofloxacin auftraten, das wegen einer vermuteten Harnwegsinfektion verordnet wurde. Die klinische Untersuchung war zu diesem Zeitpunkt unauffällig. Ihr wurde geraten, die 5-tägige antibiotische Therapie zu beenden. Ihre Symptome persistierten nach 3 Wochen und sie wurde an einen Rheumatologen überwiesen. Sie berichtete, dass die Sehnen ihrer Hände, des linken Knies und des linken Sprunggelenks „entzündet“ waren. Sie litt unter Morgensteifigkeit, die 30 Minuten andauerte, und die Schmerzen nahmen am Ende des Tages zu. Das Gehen war ebenso schmerzhaft wie einfaches Arbeiten mit den Händen... Es wurde eine Ciprofloxacin-assoziierte Tendinopathie diagnostiziert. Sie wurde mit Ibuprofen nach Bedarf und einer abgestuften Bewegungstherapie behandelt. Ihre Symptome besserten sich nach drei Wochen und bildeten sich nach 4 Monaten vollständig zurück... Die meisten Patienten erholen sich innerhalb von 2 Monaten nach Beendigung der Therapie, aber **ein Viertel der Patienten leidet unter persistierenden Schmerzen und Aktivitätseinschränkungen.**

<https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-1947-1-55>

WEITERE:

### **Ruptur der Patellarsehne einen Monat nach Fluorchinolonbehandlung.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10970974>

### **Ruptur der Adduktor-longus-Sehne durch Ciprofloxacin.**

<http://www.actaorthopaedica.be/acta/download/2005-6/20-Mouzopoulos.pdf>

### **Ciprofloxacin-induzierte Ruptur der Rectus Femoris-Sehne.**

[http://journals.lww.com/cjsportsmed/Citation/2007/09000/Ciprofloxacin\\_Induced\\_Bilateral\\_Rectus\\_Femoris.14.aspx](http://journals.lww.com/cjsportsmed/Citation/2007/09000/Ciprofloxacin_Induced_Bilateral_Rectus_Femoris.14.aspx)

### **Ciprofloxacin-induzierte Ruptur des Fingerstreckers.**

<http://caseconnector.jbjs.org/content/5/2/e30>

### **Wiederholte Strecksehnenruptur der Hand durch Fluorchinolonanwendung: Ein Fallbericht.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9289004>

### **Kann orales Levofloxacin eine Ruptur der Flexor digitorum profundus-Sehne verursachen?**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840134>

### **Levofloxacin-induzierte Tendinopathie der Hüfte.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22535840/>

### **Ciprofloxacin-induzierte Tendinopathie der glutealen Sehnen.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4238198/>

### **Bilaterale Plantarfasziitis während einer Levofloxacintherapie.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1885058/>

**Ciprofloxacin-induzierte Urtikaria und Tenosynovitis: Ein Fallbericht. [Flexor hallucis longus-Sehne]**  
<https://www.karger.com/Article/Pdf/149720>

**Chinolone und Sehnenrupturen. [Subscapularissehne]**  
<http://europepmc.org/abstract/med/10832946>

**Früher postoperativer Fluorchinolonegebrauch ist mit erhöhter Revisionsrate nach arthroskopischer Reparatur der Rotatorenmanschette assoziiert.**  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27738740>

**Fluorchinolone verschlechtern die Sehnenheilung bei Ratten in einem Rotatorenmanschetten-Reparaturmodell: eine vorläufige Studie.**  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25143490>

**Multiple Sehnenrupturen nach Levofloxacintherapie.**  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X03002392>

**Vermutete Rolle von Ofloxacin in einem Fall von Arthralgie, Myalgie und multipler Tendinopathie.**  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10526383>

## RECHTSHINWEIS

### **Muskuloskelettale Schädigungen in Verbindung mit Fluorchinolonantibiotika.**

Die Verantwortung für die Kenntnis der Anwendungsrisiken von Fluorchinolonen liegt beim verordnenden Arzt. Der Arzt unterliegt der Pflicht, den Patienten über möglichen Nebenwirkungen aufzuklären, einschließlich jener unüblichen Nebenwirkungen, die mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen, wie z. B. Fluorchinolon-assoziierte Tendinopathien. Eine Pflichtverletzung, die zur Schädigung des Patienten führt, ist ein Anhaltspunkt für fahrlässiges Verhalten.

[http://www.plasticsurgery.theclinics.com/article/S0094-1298\(05\)00043-X/abstract](http://www.plasticsurgery.theclinics.com/article/S0094-1298(05)00043-X/abstract) →

DOI: 10.1016/j.cps.2005.05.004

## MUSKELN

### **1) Notfallbehandlung nach Ciprofloxacin-assoziiierter schwerer akuter Myalgie: Ein Fallbericht und Überprüfung der Literatur.**

Im Februar 2005 wurde ein 58-jähriger, vormals gesunder Arzt in unserer Notfallstation aufgenommen. 4 Stunden vor der Aufnahme hatte er eine Therapie mit oralem Ciprofloxacin (zweimal täglich 500 mg) begonnen. 1.5 Stunden nach Einnahme der ersten Dosis setzten auf Höhe der Gesäßmuskulatur schwere Schmerzen ein. Innerhalb von Minuten weiteten sich die Schmerzen symmetrisch und bilateral auf beide Oberschenkel und Waden aus und griffen auch auf beide Oberarme über. Aufgrund der überwältigenden Schmerzintensität, die auf einer subjektiven Schmerzskala von 0 – 10 bei 10 angesiedelt wurde, lag der Patient immobilisiert im Bett. Der Notarzt wurde gerufen und fand den Patienten im afbrilen Zustand mit normalen Vitalparametern vor. Zur Behandlung der unerträglichen Schmerzen wurde umgehend eine kombinierte intravenöse analgetisch-sedierende Therapie eingeleitet. Der Notarzt musste mehrere Dosen Fentanyl, Novaminsulfon und Diazepam injizieren, bis der Patient eine Schmerzlinderung verspürte. Ciprofloxacin wurde abgesetzt und der Patient wurde in unsere Notaufnahme gebracht...

Eine detaillierte Aufarbeitung der Medikamentengeschichte des Patienten ergab, dass er Ciprofloxacin bereits zweimal zuvor angewandt hatte. Zwei Jahre vor der Aufnahme in unsere Klinik hatte er sich wegen einer gewöhnlichen Infektion einer Fluorchinolonbehandlung unterzogen. Nach der Einnahme von 6 Tabletten musste er die Behandlung wegen unangenehmer, aber nicht schwerwiegender muskuloskelettaler Schmerzen abbrechen. 4 Wochen vor der Aufnahme in unsere Klinik hatte er wegen einer chronischen Mittelohrentzündung lokales, nicht-systemisches Ciprofloxacin erhalten. Aufgrund einer Verschlechterung des

Zustands mit Schwellungen und Parästhesien der Ohrmuschel wurde das Medikament nach wenigen Tagen abgesetzt... 24 Stunden nach der Aufnahme in unsere Klinik und sofortigem Absetzen von Ciprofloxacin war bei vollständiger Rückbildung der Symptome keine analgetische Behandlung mehr nötig. Am nächsten Tag wurde der Patient bei vollständiger körperlicher Gesundheit entlassen.

[https://www.researchgate.net/publication/24196595\\_Ciprofloxacin-related\\_acute\\_severe\\_myalgia\\_necessitating\\_emergency\\_care\\_treatment\\_A\\_case\\_report\\_and\\_review\\_of\\_the\\_literature](https://www.researchgate.net/publication/24196595_Ciprofloxacin-related_acute_severe_myalgia_necessitating_emergency_care_treatment_A_case_report_and_review_of_the_literature)

## **2) Rhabdomyolyse unter Ciprofloxacin (CIPROBAY, Generika).**

Bei einer 85-jährigen Frau steigt nach einwöchiger Einnahme von Ciprofloxacin (CIPROBAY, Generika) wegen einer Harnwegsinfektion zusätzlich zur bislang tolerierten Dauermedikation mit Simvastatin (ZOCOR, Generika) die Kreatinphosphokinase (CPK) auf über 18.000 U/l. Mit dem Muskelzellzerfall entwickelt sich eine Crush-Niere. Nach Absetzen des Antibiotikums und Reduktion der Simvastatindosis erholt sich die Patientin langsam (NETZWERK-Bericht 16.285). Der berichtende Apotheker vermutet eine Interaktion zwischen Ciprofloxacin und dem CSE-Hemmer mit seinem bekannten Myopathierisiko. Er verweist auf eine Publikation, in der eine solche Wechselwirkung anhand eines ähnlichen Berichts diskutiert wird (SAWANT, R.D.: Can. J. Pharmacol. 2009; 16: e78-9). Ciprofloxacin kann möglicherweise auch allein die bedrohliche Muskelschädigung auslösen: Mehrere Tage nach fünftägiger Einnahme wegen Epididymitis wird bei einem 39-Jährigen eine Rhabdomyolyse mit einem CPK-Spiegel von 7.000 U/l, aber noch normalen Nierenwerten festgestellt. Unter Glukokortikoidtherapie klingen die erhöhten CPK-Werte innerhalb von 10 Tagen ab (16.346). Bei einer 32-jährigen Frau mit Rhabdomyolyse und Niereninsuffizienz nach dreitägiger Ciprofloxacineinnahme bessert sich die Nierenfunktion nach Absetzen des Gyrasehemmers, Hämodialyse und Behandlung mit einem Glukokortikoid (KHAMMASSI, N. et al: Thérapie 2012; 67: 67-8). In der seit kurzem im Internet einsehbaren UAW-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) finden wir 10 Berichte zu Rhabdomyolyse in Verbindung mit Ciprofloxacin, 29 zu Levofloxacin (TAVANIC, Generika), 8 zu Moxifloxacin (AVALOX), 6 zu Ofloxacin (TARIVID, Generika) und einen zu Norfloxacin (BARAZAN, Generika; zu finden unter nebenwirkung.bfarm.de, siehe auch Seite 48). Wie bei den Sehnenschäden fällt Levofloxacin durch eine auffällig hohe Berichtszahl auf (a-t 2002; 33: 15). In den Fachinformationen vieler Gyrasehemmer wird Rhabdomyolyse als unerwünschte Wirkung aufgeführt, nicht aber bei Ciprofloxacin (z.B. Bayer Vital: Fachinformation CIPROBAY 500, Stand Dez. 2012).

[http://www.arznei-telegramm.de/html/2013\\_05/1305046\\_02.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/2013_05/1305046_02.html)

## **3) Ein tödlich verlaufender Fall von Rhabdomyolyse nach Anwendung von Levofloxacin.**

Fluorchinolone können bekanntlich Rhabdomyolysen verursachen. Die muskuläre Toxizität von Levofloxacin, das zu den jüngeren Fluorchinolonen zählt, ist nicht gut erforscht. Wir berichten über den Fall einer 77-jährigen Patientin, die sich mit akuter Rhabdomyolyse nach Levofloxacinanwendung vorstellte. Sie litt bereits unter einer schweren Herz-Lungen-Krankheit und erhielt Levofloxacin wegen einer Lungeninfektion. Nach 6 Tagen stellte sie sich mit schwerer Rhabdomyolyse vor, die zu einer vollständigen Anurie mit Hyperkaliämie führte und durch eine Leberzytolyse und Atemversagen kompliziert wurde. Sie wurde mit einer täglichen Hämodialyse behandelt. 13 Tage nach Klinikaufnahme erlag sie einem Myokardinfarkt.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576967>

## **4) Akute Rhabdomyolyse während einer Behandlung mit Ofloxacin—Ein Fallbericht.**

Bei Patienten, die sich einer Fluorchinolonbehandlung unterziehen, sollten Fälle von Rhabdomyolyse an Pharmakovigilanzzentren gemeldet werden, um sicherzustellen, dass die Häufigkeit dieser Nebenwirkung nicht unterschätzt wird.

<https://academic.oup.com/cid/article/29/6/1598/309627/Acute-Rhabdomyolysis-during-Treatment-with>

WEITERE:

## **Ofloxacin/Levofloxacin-assoziierte akute Rhabdomyolyse.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15562138>

**Ciprofloxacin-assoziierte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und Rhabdomyolyse.[s. a. Gefäßsystem → TTP]**

[http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(16\)00587-4/abstract](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(16)00587-4/abstract)

**Myoglobin-assoziierte akute Nierenschädigung im Rahmen einer Ciprofloxacinbehandlung.[s. a. Nieren]**

<https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/myoglobin-associated-acute-kidney-injury-in-the-setting-of-ciprof>

**Moxifloxacin-induzierte Rhabdomyolyse.**

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-012-2502-7>

**Rhabdomyolyse unter Moxifloxacin bei zwei Patienten.**

<http://www.cadrlj.com/EN/abstract/abstract2891.shtml>

**Levofloxacin-induzierte Rhabdomyolyse: Ein Fallbericht.**

<https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-016-1004-6>

**Gatifloxacin-induzierte Rhabdomyolyse.**

<http://www.bioline.org.br/pdf?jp08080>

**Fluorchinolone beeinflussen den intrazellulären Calciumstoffwechsel bei Individuen mit einer Veranlagung für maligne Hyperthermie.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21607983>

**Metabolische Effekte als Ursache myotoxischer Wirkungen durch Fluorchinolone. [→ Veranlagung für MH nicht erforderlich]**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4689014/>

**Levofloxacin-induzierte myasthene Krise.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2564188/>

**Fluorchinolone-assoziierte Exazerbation einer Myasthenia gravis: Evaluation von Postmarketing-Berichten aus der UAW-Datenbank der FDA und Überprüfung der Literatur.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879778>

**Fluorchinolone-assoziierte Exazerbation einer Myasthenia gravis: klinische Analyse von 9 Fällen.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24029473>

**Fluorchinoloneantibiotika blockieren neuromuskuläre Übertragung.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9521283>

## **GELENKE**

**Die antibakterielle Aktivität von Ofloxacin im Vergleich zu Ciprofloxacin.**

Besonders wichtig sind die Veränderungen an den Knorpeln der gewichtstragenden Gelenke bei Kindern und Jugendlichen. Da das Knochenwachstum im Einzelnen unterschiedlich abgeschlossen ist, sollte man alle diese Substanzen erst bei Personen über 21 Jahren verordnen. Ebenso wird man bis auf Weiteres diese Substanzen nicht während der Schwangerschaft verordnen dürfen...

(Quelle: Leppin-Lübbe, R, Frankfurt a. M. **1984**, S. 7.)

## VORLÄUFIGE EXPERIMENTELLE DATEN

### 1) Ofloxacin-induzierte Chinolonarthropathie bei juvenilen Ratten: Eine lichtmikroskopische Studie.

Nach unseren Erkenntnissen ist die Ofloxacin-induzierte Arthropathie **nicht reversibel** und die Schwere der persistierenden Schäden nimmt im zeitlichen Verlauf zu.

<http://journals.tubitak.gov.tr/medical/issues/sag-00-30-5/sag-30-5-6-0001-14.pdf>

### 2) Hemmende Wirkung von Ciprofloxacin auf die Frakturheilung unter experimentellen Bedingungen.

Diese Daten legen nahe, dass experimentell herbeigeführte Frakturen nach Exposition gegenüber therapeutischen Serumkonzentrationen von Ciprofloxacin im Frühstadium der Frakturheilung eine **verzögerte Heilungsrate** aufweisen... Die Verordnung von Ciprofloxacin während des Frühstadiums einer Frakturheilung kann den klinischen Verlauf der Frakturheilung beeinträchtigen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10682725>

### 3) Hemmende Wirkung von Levofloxacin und Trovafloxacin auf die Frakturheilung unter experimentellen Bedingungen.

Wir haben bereits gezeigt, dass experimentell herbeigeführte Frakturen nach Exposition gegenüber Ciprofloxacin eine verzögerte Frakturheilung aufweisen. Ziel dieser Studie war es, die Wirkung von Levofloxacin und Trovafloxacin auf die Frakturheilung unter experimentellen Bedingungen zu bewerten, um die Hypothese eines Klasseneffekts der Chinolone zu untersuchen... Diese Daten legen nahe, dass experimentelle Frakturen nach systemischer Exposition gegenüber Levofloxacin oder Trovafloxacin während des Frühstadiums einer Frakturheilung eine **verzögerte Heilungsrate** aufweisen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12966282>

### 4) Ciprofloxacin verursacht zytoskelettale Veränderungen und eine Ablösung humaner und muriner Chondrozyten in vitro.

Chinolone **verursachen Schädigungen des Gelenkknorpels** in unterschiedlichen Spezies, indem sie Chelatkomplexe mit divalenten Kationen bilden und ein Magnesiumdefizit induzieren...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10663387/>

### 5) Wirkungen der Fluorchinolone auf das Wachstum humaner Chondrozyten und Chondrosarkome. In-vitro/In-vivo-Korrelationen.

Klinische und in vitro-Studien haben gezeigt, dass Fluorchinolone Chondrozyten schädigen... **Unsere Ergebnisse legen nahe, dass Ciprofloxacin chondrotoxisch wirkt.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685846>

### 6) Wirkungen von Ciprofloxacin und Ofloxacin auf adulten humanen Knorpel in vitro.

Nach der Inkubation humaner adulter Knorpelbiopsieproben mit Ciprofloxacin oder Ofloxacin wurden im Elektronenmikroskop Schädigungen und Nekrosen der Chondrozyten beobachtet... Auch wenn die unmittelbare klinische Signifikanz dieses Ergebnisses unklar ist, **kann die Möglichkeit dauerhafter Knorpelschäden nach einer Fluorchinolonbehandlung nicht ausgeschlossen werden**... Wir demonstrieren toxische Wirkungen der Chinolone auf humane adulte Chondrozyten mit anschließender **deutlicher Nekrose** der Chondrozyten; diese Veränderungen waren bei den Kontrollen nicht zu beobachten... **Die Konzentration der in unserem Kulturmedium verwendeten Chinolone (1 mg/liter) entspricht der Serumkonzentration bei erwachsenen Patienten.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC164164/>

## FALLBERICHTE

### 1) Arthropathie nach Ciprofloxacinanwendung durch einen erwachsenen Mukoviszidosepatienten.

Vorausgehende Fälle von Chinolon-induzierter Arthropathie, die pädiatrische Mukoviszidosepatienten oder erwachsene Patienten ohne Mukoviszidose betrafen, wurden in der Literatur berichtet. Wir berichten über den ersten Fall einer solchen Arthropathie bei einem erwachsenen Mukoviszidosepatienten. **Diese Ergebnisse**

werden durch eine Reexposition mit dem Arzneimittel gestützt... Unser Patient entwickelte Arthropathien unter wiederholter Ciprofloxacintherapie. Er hatte in der Vorgeschichte keine Gelenkstörungen und entwickelte während der letzten Ciprofloxacintherapie milde oder keine weiteren Symptome einer Arthropathie, bis er 14 Monate später verstarb... Es bleibt unklar, warum die arzneimittelinduzierte Arthropathie nicht während der ersten Ciprofloxacintherapie auftrat, sondern sich erst im Lauf des zweiten und dritten Behandlungszeitraums manifestierte.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8453165> → DOI: 10.1177/106002809302700308

## **2) Schwere akute Polyarthritits bei einem Kind nach hoher Moxifloxacinindosis.**

Ein 12-jähriger vormals gesunder Junge wurde wegen einer zweitägigen schweren bilateralen Polyarthritits hospitalisiert. Fünf Tage zuvor wurden ihm wegen einer milden Atemwegsinfektion fälschlicherweise täglich zwei Gramm (50 mg/kg/T) Moxifloxacin verordnet. Bei der Klinikaufnahme stand das Kind unter starkem Stress, es war unfähig zu gehen und wies starke Bewegungseinschränkungen aller großen Gelenke auf. Entzündliche Schwellungen der Ellenbögen, Knie und Sprunggelenke sowie des rechten Handgelenks und des ersten Metacarpophalangealgelenks waren zu beobachten. In beiden Knien kam es zu deutlichen Gelenkergüssen mit suprapatellaren und parapatellaren Schwellungen und Ballotement der Patella. Im MRT-Bild der Kniegelenke zeigten sich ausgeprägte Gelenk- und Schleimbeutelergüsse, ebenso eine Teilruptur des linken vorderen Kreuzbands und ein diskreter Riss am Hinterhorn des Innenmeniskus... Dem Patienten wurde Bettruhe und eine kurzfristige Therapie mit intravenösen und oralen Steroiden verordnet. Er wurde eine Woche später in gutem Zustand entlassen. Während der nächsten 12 Monate zeigten sich bei einer monatlich durchgeführten Nachuntersuchung keine Folgeschäden oder funktionellen Beeinträchtigungen der betroffenen Gelenke.

[https://www.researchgate.net/publication/233871830\\_SJID-08](https://www.researchgate.net/publication/233871830_SJID-08)

## **3) Entwicklung von Fluorchinolonen zur Anwendung an pädiatrischen Patienten (FDA Anti-Infective Drugs Advisory Committee, 62<sup>nd</sup> Meeting, 19. November 1997.)**

DOCTOR BIDAULT: In drei Fällen von Kniegelenksergüssen kam es zu Folgewirkungen, die im ersten Fall nach einem Jahr und im zweiten Fall nach 8 Monaten persistierten. Der dritte Fall betrifft einen 17-jährigen Patienten, der Arthropathien entwickelte, die nicht auf das Arzneimittel zurückgeführt wurden, weshalb die Behandlung für 2 Monate fortgesetzt wurde. Das führte zu einer destruktiven Arthropathie der Kniegelenke und der Hüfte und drei Jahre später mussten Gelenkprothesen eingesetzt werden... Bei den letzten 9 Fällen zeigten die Nachkontrollen drei Monate später, dass die Patienten immer noch Aktivitätseinschränkungen hatten...

DOCTOR MELISH: Der einzige Grund, warum wir Sicherheitsbedenken haben, ist die vorliegende Evidenz, dass bei jeder untersuchten Spezies eine dosis- und speziesspezifische irreversible Knorpelläsion auftreten kann. Wenn eine irreversible Knorpelläsion auftreten kann, ist es sehr wahrscheinlich, dass diese auf lange Sicht Probleme verursacht, deren Ausmaß wir nicht annähernd antizipieren können...

<https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/97/transcript/3349t1.rtf>

# ZENTRALES NERVENSYSTEM

## Chinolone: Überprüfung psychiatrischer und neurologischer Nebenwirkungen.

Manie, Insomnie, akute Psychose und Delirium waren die am häufigsten berichteten psychiatrischen Nebenwirkungen; tonisch-klonische Krampfanfälle, Konfusion, Konvulsionen und Myoklonien waren die am häufigsten berichteten neurologischen Nebenwirkungen... Von diesen Wirkungen können nicht nur anfallige, sondern auch 'gesunde' Patienten betroffen sein.

[https://www.researchgate.net/publication/51139497\\_Quinolones\\_Review\\_of\\_Psychiatric\\_and\\_Neurological\\_Adverse\\_Reactions](https://www.researchgate.net/publication/51139497_Quinolones_Review_of_Psychiatric_and_Neurological_Adverse_Reactions)

## STATISTISCHE DATEN

### 1) Psychopathologische Syndrome unter Behandlung mit Gyrasehemmern.

In einer eigenen retrospektiven Studie wurden konsiliarpsychiatrische Befunde von 4189 Patienten ausgewertet. Bei 29 Patienten wurde der Verdacht auf das Vorliegen einer psychischen unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) unter Behandlung mit Ofloxacin oder Ciprofloxacin dokumentiert. Neben deliranten Syndromen wurden paranoide Syndrome, depressive und manische Bilder, Unruhezustände, Schlafstörungen sowie je ein soporöses und ein stuporöses Syndrom ermittelt... 15mal wurde vom Konsiliararzt ein Zusammenhang mit der Einnahme des Gyrasehemmers als wahrscheinlich, in den anderen 14 Fällen als möglich eingeschätzt. Die Einnahmedauer des Gyrasehemmers bis zum Auftreten der psychischen Störungen war sehr unterschiedlich und lag zwischen 1 Tag und mehreren Wochen. Bei 10 Verdachtsfällen wurde Ofloxacin angeschuldigt, bei den verbleibenden 19 Verdachtsfällen Ciprofloxacin. Bei 2 Patienten persistierten die psychischen Störungen trotz begleitender Behandlung mit Psychopharmaka über mehrere Wochen. Bei 4 Patienten konnten aus den Krankenakten keine zuverlässigen Informationen über den weiteren Verlauf gewonnen werden [Der Übersicht kann entnommen werden, dass in 5 weiteren Fällen nur eine langsame Besserung eintrat. In einem weiteren Fall trat eine nur geringe langsame Besserung ein. In einem weiteren Fall kam es zu einer kurzzeitigen Verschlechterung.].

<https://link.springer.com/article/10.1007/s001150050094> → DOI: 10.1007/s001150050094

### 2) Fluorchinolon-assoziierte neuropsychiatrische und mitochondriale Toxizität: Eine kollaborative Untersuchung von Wissenschaftlern und Mitgliedern eines sozialen Netzwerks.

Neue ernsthafte Fluorchinolon-assoziierte Sicherheitsbedenken wurden mithilfe einer neuartigen Kollaboration identifiziert, die aus ehemaligen Fluorchinolon-Patienten mit langfristigen neuropsychiatrischen Schädigungen, Pharmakovigilanzexperten und Wissenschaftlern bestand... Insgesamt antworteten 94 Individuen auf eine Umfrage des webbasierten Floxed Network. In den Antworten wurden zahlreiche psychiatrische Wirkungen geschildert, einschließlich Angststörungen (72%), Depression (62%), Insomnie (48%), Panikattacken (37%), kognitive Störungen (33%), Depersonalisation und/oder Derealisation (29%), suizidale Gedanken (24%), Psychose und/oder Halluzinationen (22%), Albträume und/oder abnormale Träume (21%) und Gedächtnisstörungen (21%)... In einem 2013 veröffentlichten Pharmakovigilanzbericht der FDA wurde empfohlen, die Warnhinweise der Fachinformationen zu Fluorchinolonen hinsichtlich möglicher irreversibler neurologischer Schäden anzupassen, die sich schnell entwickeln und nach Absetzen des Arzneimittels persistieren können.

[https://rxisk.org/wp-content/uploads/2016/02/Bennett\\_JCSO16\\_02.pdf](https://rxisk.org/wp-content/uploads/2016/02/Bennett_JCSO16_02.pdf)

## FALLBERICHTE

### ALBTRÄUME und SCHLAFSTÖRUNGEN

#### 1) Ciprofloxacin-induzierte Albträume bei einem erwachsenen Patienten.

Eine 24-jährige Patientin und Ärztin behandelte sich nach einer diagnostizierten schweren Gastroenteritis selbst mit zweimal täglich 500 mg Ciprofloxacin für 5 Tage. Zwei Tage später berichtete sie über Albträume,

die sich an 4 aufeinanderfolgenden Tagen ereigneten. Bei der Anamnese erinnerte sie sich an zwei der Albträume. In einem sah sie eine ihr völlig unbekannte Dame, die, nachdem sie zwei Mädchen in ihr Haus rief, diese brutal angriff und niedermetzte, indem sie deren Kehlen mit einem Messer durchtrennte und sie bei lebendigem Leib kreuzigte. Im zweiten Traum befand sie sich in einem verfallenen Geisterhaus, wo sich seltsame und übernatürliche Phänomene ereigneten. Jedesmal wachte sie mit Schweißausbrüchen, Palpitationen, Furcht, Ängstlichkeit und Nervosität auf. Sie war reizbar und erlebte während der Therapie Stimmungsschwankungen. Die Träume bildeten sich einen Tag nach Einnahmeende spontan zurück... Fluorchinolone wurden wegen ihres schweren Nebenwirkungsprofils immer kontrovers beurteilt...

Permanente neurologische, visuelle und muskuloskelettale Schädigungen wurden bei vielen Patienten nach Einnahme dieser spezifischen Antibiotikagruppe beobachtet, und die meisten Betroffenen wissen nicht, dass ihre Erkrankung auf die Chinolontoxizität zurückzuführen ist... Die zentralnervösen Nebenwirkungen der Fluorchinolone sind gut dokumentiert. Diese Nebenwirkungen können von milder Konfusion bis zu akuter Psychose reichen... Die Fallgeschichten können bisweilen derart verwirrend klingen, dass Ärzte, denen es schwerfällt zu glauben, dass es sich um eine Arzneimittelreaktion handelt, betroffene Patienten an einen Psychiater überweisen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2755150/>

## **2) Levofloxacin-induzierte akute Angststörung und Insomnie.**

Wir präsentieren drei Fälle von Levofloxacin-induzierter akuter Angststörung und Insomnie bei jungen Erwachsenen... Keiner der drei Patienten nahm außer Levofloxacin einen anderen Wirkstoff ein. Laut psychiatrischer Anamnese gab es weder bei den Patienten noch in deren Familien psychiatrische Vorerkrankungen. Eine sechsmonatige Nachuntersuchung ergab keinen Hinweis auf Rückfälle. Wegen der zurückliegenden schrecklichen Erfahrungen wollte keiner der Betroffenen die Levofloxacintherapie wieder aufnehmen... Levofloxacin ist mit neuropsychiatrischen Wirkungen behaftet. Einige dieser Nebenwirkungen wie z. B. Insomnie und Angststörungen werden oft nicht dokumentiert. Mit unserer Präsentation der oben genannten Fälle möchten wir auf folgende Punkte aufmerksam machen: 1. Allgemeinärzte und Psychiater sollten die neuropsychiatrischen Nebenwirkungen von Levofloxacin bedenken. Obwohl neuropsychiatrische Nebenwirkungen der Fluorchinolone häufiger bei Älteren auftreten, können auch jüngere Patienten betroffen sein. 2. Das rechtzeitige Absetzen des Arzneimittels kann das Fortschreiten einer unspezifischen Angststörung und Insomnie zu schweren psychiatrischen Störungen wie z. B. Psychose verhindern. 3. Obwohl auftretende neuropsychiatrische Wirkungen von Herstellern in veröffentlichten Fachinformationen als selten bezeichnet werden, deuten diese Fallserie und andere in der Literatur beschriebene Fälle darauf hin, dass neuropsychiatrische Wirkungen relevant sind und systematischerer Prävalenzstudien bedürfen...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410005/>

## **3) Kommentar zu „Levofloxacin-induzierte akute Angststörung und Insomnie“.**

Fluorchinolone, welche eine häufig verordnete Antibiotikaklasse darstellen, haben potentiell schwerwiegende neuropsychiatrische Nebenwirkungen und beeinträchtigen die Regeneration von Ligamenten und Sehnenstrukturen. Diese Nebenwirkungen können bei jüngeren und älteren Patienten auftreten und sollten bei der Behandlung neurologischer, psychiatrischer und neurochirurgischer Patienten bedacht werden.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410006/>

## **DELIRIUM**

### **1) Levofloxacin-induziertes Delirium mit Anzeichen einer Psychose.**

Ziel dieser Studie ist es, das Bewusstsein für eine seltene aber schwerwiegende Nebenwirkung eines häufig verordneten Arzneimittels zu schaffen... Wir beschreiben ein Levofloxacin-induziertes Delirium mit Anzeichen einer Psychose bei einer relativ jungen und ansonsten gesunden Patientin.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18585545>

### **2) Fluorchinolone – eine unterschätzte Ursache des Deliriums.**

Das postoperative Delirium ist eine multifaktorielle Entität, welche mit signifikanten postoperativen Komplikationen verbunden ist. Zu den Arzneimitteln, die eine postoperative kognitive Dysfunktion verursachen können, zählen auch die Fluorchinolone. Trotz gut dokumentierter Wirkungen der

Fluorchinolone auf das zentrale Nervensystem werden diese selten als ursächliche Substanzen verdächtigt. Wir berichten über den Fall eines postoperativen Deliriums nach Levofloxacineinnahme, welches erfolgreich behandelt wurde.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4541197/>

## GEDÄCHTNISSTÖRUNGEN

### Ein möglicher Fall von Levofloxacin-assoziiierter Amnesie, Depression und Parästhesie.

Wir diskutieren den seltenen Fall einer Patientin mittleren Alters, die sich mit einem neuartigen und plötzlichen Auftreten von Parästhesien und Kurzzeitgedächtnisstörungen nach Levofloxacineinnahme vorstellte. Das Absetzen von Levofloxacin führte nicht zu einer Wiedererlangung kognitiver Funktionen... Im Dezember 2009 erhielt die Patientin Levofloxacin wegen einer Infektion. Am zweiten Behandlungstag entwickelte sie auf dem Heimweg von ihrer seit 38 Jahren frequentierten Arbeitsstelle einen Flush, akute Schwäche und Parästhesien des Gesichts, der Brust und Arme. Obwohl sie die Strecke schon seit Jahrzehnten fuhr, konnte sie sich nicht mehr an die Fahrtrichtung erinnern. Sie vergaß, dass sie ein Handy dabei hatte, fuhr an den Straßenrand und bat um Hilfe von Passanten. Nachdem ein Notarzt gerufen wurde, brachte man sie in die nächstgelegene Notaufnahme. Dort konnte kein signifikanter Befund erhoben werden und sie wurde entlassen. Levofloxacin wurde abgesetzt. Ihr Kurzzeitgedächtnis verschlechterte sich sukzessive. Am Arbeitsplatz wurde ihr nach auffälligen Gedächtnisstörungen und Problemen bei der Umsetzung von Arbeitsanweisungen von ihrem Vorgesetzten empfohlen, eine Auszeit zu nehmen. Noch im selben Jahr wurde ihr gekündigt... Unsere Patientin präsentierte sich mit einem permanenten Verlust des Kurzzeitgedächtnisses nach kurzer Anwendung von Levofloxacin wegen einer Infektion. Wir sind uns keiner anderen möglichen Ursache für ihre Symptome bewusst.

<http://connmed.csms.org/i/284691-apr-2014/38>

## MANIE

### 1) Antimikrobiell induzierte Manie (Antibiomanie): eine Überprüfung von Spontanmeldungen.

Anhand von Suchergebnissen in den Datenbanken von Medline und PsychLit werteten wir Fallberichte über Antibiotika-induzierte manische Episoden aus. Unveröffentlichte Berichte wurden von der WHO und der FDA angefordert. In der medizinischen Literatur wurden 21 Berichte zur antimikrobiell induzierten Manie gefunden. Davon waren 6 Fälle mit Clarithromycin, 13 Fälle mit Isoniazid und jeweils 1 Fall mit Erythromycin und Amoxicillin assoziiert. Die WHO meldete 82 Fälle. Davon entfielen 23 Fälle (27.6%) auf Clarithromycin, 12 (14.4%) auf Ciprofloxacin und 10 (12%) auf Ofloxacin... Die Fallmeldungen der FDA zeigten, dass Clarithromycin und Ciprofloxacin am häufigsten mit der Entwicklung einer Manie assoziiert waren.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11799346>

### 2) Rezidivierende Manie nach Chinolonexposition: Ein Fallbericht und Überprüfung der Literatur.

Wir berichten über rezidivierende manische Episoden einer Typhuspatientin, welche sich stets nach Exposition gegenüber Chinolonantibiotika entwickelten... Über das Auftreten einer manischen Episode wurde sowohl bei Typhuserkrankungen als auch im Zusammenhang mit einigen Antibiotika berichtet, von denen Chinolone am berüchtigtsten sind. Allerdings gibt es zum Typhusfieber als ätiologischen Faktor manischer Reaktionen nicht viele Berichte. In einem vorausgehenden Fallbericht über eine Typhus-assoziierte Manie war der Patient beim Einsetzen der manischen Symptome afebril, er erhielt aber Ciprofloxacin, während in einem anderen Fall zahlreiche Störfaktoren ersichtlich wurden, die die Bestimmung eines für die hypomanischen Symptome infrage kommenden Kausalfaktors erschwerten... Andererseits wurde desöfteren über die Antibiotika-assoziierte Manie berichtet. In einer Studie zur antimikrobiell induzierten Manie wurden 103 Fälle aus der un-/veröffentlichten Literatur erfasst, von denen die Chinolongruppe in 48 Fällen (46.7%) als Kausalfaktor verdächtigt wurde. In einer weiteren kürzlich veröffentlichten Studie zu Chinolon-assoziierten Nebenwirkungen wurde am häufigsten Manie genannt, hier in Verbindung mit Ciprofloxacin, was womöglich auf dessen verstärkten Gebrauch zurückzuführen ist... Als die Patientin eine Manie entwickelte war das Fieber abgeklungen, folglich kann nur Ciprofloxacin als ursächliche Substanz in Betracht gezogen werden.

<http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC4943127>

## PSYCHOSE

### 1) Moxifloxacin-induzierte akute Psychose: Ein Fallbericht mit Überprüfung der Literatur.

Wir berichten über einen jungen gesunden erwachsenen Patienten, der mit Moxifloxacin behandelt wurde und Symptome einer akuten Psychose entwickelte. Unseres Wissens existierten vor dem Zeitpunkt der Berichterstellung keine weiteren Fallberichte über Moxifloxacin-induzierte visuelle und akustische Halluzinationen, insbesondere bezüglich gesunder Individuen ohne zugrundeliegende Erkrankung oder Risikofaktoren... Unserem Patienten wurden nach der Diagnose einer akuten Bronchitis einmal täglich 400 mg Moxifloxacin für fünf Tage und alle sechs Stunden 500 mg Paracetamol verordnet. Nach 72 Stunden kam der Patient mit seiner Frau in die Klinik zurück, wo eine symptomatische Verbesserung der Atemwegserkrankung bestätigt wurde. Allerdings erwähnte seine Frau, er wäre „verängstigt, nicht in der Lage durchzuschlafen und wird von einer bedrohlichen Gestalt verfolgt und gerufen“. Er wurde an die psychiatrische Abteilung überwiesen und am selben Tag in der psychiatrischen Ambulanz befragt. Laut Anamnese gab es weder beim Patienten noch in der Familie psychiatrische Vorerkrankungen. Während des Gesprächs berichtete seine Frau, dass er nachts wegen verschiedener alltäglicher Probleme besorgt war und sich ihr und dem gemeinsamen Kind gegenüber gereizt verhielt. Der Patient behauptete gegenüber einem Psychiater: „Ich sehe den Teufel. Ich habe ihn gesehen und gehört. Ich halte es nicht mehr aus! Bitte helfen Sie mir!“ Es wurde die Verdachtsdiagnose auf eine Moxifloxacin-induzierte akute psychotische Episode gestellt und beschlossen, Moxifloxacin abzusetzen und dem Patienten unter 24-stündigem Monitoring Azithromycin zu verordnen. Zwölf Stunden nach Abbruch der Moxifloxacinbehandlung bildeten sich die Symptome des Patienten vollständig zurück, denn er präsentierte sich im Rahmen einer wiederholten psychiatrischen Beurteilung wach und allseits orientiert und wies keine weiteren Anzeichen einer Angststörung, Insomnie und Halluzination auf... Ein zentraler Aspekt unseres Falls ist, dass das Auftreten der akuten psychotischen Episode bei einer gesunden jungen Person ohne Nieren- oder Leberdysfunktion, Drogenmissbrauch, Polypharmazie oder eine prädisponierende psychiatrische Vorerkrankung zustande kam.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5084489/>

### 2) Moxifloxacin-induzierte visuelle Halluzinationen: Ein Fallbericht und Überprüfung der Literatur.

Wir berichten über den Fall einer jungen Patientin, die nach 2 Dosen Moxifloxacin visuelle Halluzinationen entwickelte. Nach dem Absetzen von Moxifloxacin bildeten sich die Symptome der Patientin vollständig zurück. Bei unserer Patientin handelte es sich um eine junge Dame ohne Nierendysfunktion, Drogenmissbrauch, Polypharmazie oder prädisponierende psychiatrische Vorerkrankungen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27000139>

### 3) Akuter Dermatozoenwahn unter Ciprofloxacinbehandlung.

Im März 2005 erhielt ein 45-jähriger Patient wegen einer Harnwegsinfektion erstmals täglich 200 mg Ciprofloxacin... Am nächsten Tag entdeckte er seltsame kleine Insekten in seiner Wohnung, an den Wänden, in der Bettwäsche, unter der Tapete und seiner Haut. Er nahm an, es müsse sich um Flöhe oder Bettwanzen handeln. Die umgehende Vorstellung beim Dermatologen blieb ergebnislos und er begann einen „Kampf gegen die Insekten“ mit einem Insektizid. Allerdings konnten seine Frau und sein Bruder keine Insekten entdecken. Als er damit begann, die vermeintlichen Insekten mit einem großen Messer aus seinem Körper zu schneiden und sich dabei an unterschiedlichen Stellen einschließlich des Rückens Schnittwunden zufügte, verständigte seine Frau den Notruf, welcher eine Aufnahme in die psychiatrische Klinik veranlasste... Wir stellten seine antibiotische Behandlung von Ciprofloxacin auf 3 x 1000 mg Amoxicillin um. Es wurde keine spezifische psychopharmakologische Medikation verordnet. Innerhalb von zwei Tagen bildeten sich die Halluzinationen vollständig zurück und der Patient entwickelte eine Distanz zu seinen Vorstellungen von Insekten in seiner Wohnung. Er wurde nach sechs Tagen entlassen und war immer noch frei von psychotischen Symptomen und bei einer drei Wochen später durchgeführten Nachuntersuchung in guter Verfassung... Dass das akute Syndrom durch Ciprofloxacin verursacht wurde ist offensichtlich, da es sich nach Absetzen des Arzneimittels vollständig zurückbildete, was mit bisherigen Fallberichten übereinstimmt. Der Mechanismus ist unklar.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16871474> → DOI: 10.1055/s-2006-947183

#### **4) Ein Fall von Ciprofloxacin-induzierter akuter polymorpher psychotischer Störung mit ausgeprägtem Defizit der exekutiven Funktionen.**

Wir berichten über eine 45-jährige Patientin, die nach einer Behandlung mit Ciprofloxacin eine akute polymorphe psychotische Störung entwickelte... Die Patientin nahm eine Woche lang täglich 500 mg Ciprofloxacin. Nach Einnahmeende entwickelte sie einen Beziehungswahn. Zu diesem Zeitpunkt arbeitete sie in einem Modegeschäft und vermutete, dass sie von ihren Kollegen beobachtet wurde. Zwei Wochen später litt die Patientin unter Konzentrationsstörungen und inkohärentem Denken. Sie befand sich in einer labilen und oft aggressiven Stimmung und erlitt während der Arbeit einen 'Nervenzusammenbruch'. Ein Notarzt brachte sie in die Universitätsklinik von Mannheim, wo sie das Verhalten der Krankenschwestern und Ärzte als 'seltsam und bizarr' bezeichnete... Bei der Klinikaufnahme war die Patientin ansprechbar, sie zeigte aber Konzentrationsdefizite. Sie wies eine konkretistische und inkohärente Denkweise auf. Sie litt an Beziehungs- und Verfolgungswahn. Sie nahm akustische Halluzinationen und Täuschungen wahr. Ihre Stimmung war labil... Wir leiteten eine antipsychotische Behandlung mit 15 mg Aripiprazol ein. Innerhalb von 9 Tagen zeigte sich bei der Patientin eine Besserung der Wahnsymptomatik und sie nahm ihre Arbeit wieder auf... Drei bis vier Wochen später beendete sie die Medikation. Während einer stressigen Episode am Arbeitsplatz und im Privatleben entwickelte sie eine depressive Episode mit ausgeprägtem Beziehungswahn. Wir können daher die Möglichkeit einer schizoaffectiven Störung nicht ausschließen. Allerdings gab es einen besonders starken Zusammenhang zwischen dem Einsetzen der psychotischen Symptome und dem Beginn der Ciprofloxacintherapie.

[http://www.psychosomaticsjournal.com/article/S0033-3182\(07\)71051-4/abstract](http://www.psychosomaticsjournal.com/article/S0033-3182(07)71051-4/abstract)

#### **5) Akute Psychose bei einem Traumapatienten durch Ciprofloxacin.**

Ciprofloxacin und andere Flurochinolonantibiotika werden zunehmend perioperativ eingesetzt. Wir präsentieren den Fall eines Traumapatienten, dessen Regeneration durch eine akute psychotische Episode erschwert wurde, die ursprünglich mit einer postoperativen Sepsis korrelierte, jedoch höchstwahrscheinlich auf Ciprofloxacin zurückzuführen war... Am 13. Tag behandelten wir den Patienten mit 2 x täglich 1g Vancomycin, 2 x täglich 400mg Ciprofloxacin und 3 x täglich 500 mg Metronidazol... Am 15. Tag fiel dem Klinikpersonal auf, dass der Patient extrem angespannt war, und bei der psychiatrischen Untersuchung am 20. Tag schien die Agitation zuzunehmen; er hatte Furcht vor weiteren Angriffen, beschrieb Alpträume und entfernte die intravenösen Zugänge. Am 23. Tag verhielt er sich aggressiv gegenüber Familienmitgliedern und dem Klinikpersonal. Er entfernte die intravenösen Zugänge und verschwand aus der Krankenstation. Er rannte im Krankenhaus umher und hatte visuelle Halluzinationen und paranoide Wahnvorstellungen. Es wurde eine akute psychotische Episode diagnostiziert... Die Ciprofloxacinbehandlung wurde abgebrochen und die antibiotische Therapie mit Gentamicin und Metronidazol fortgesetzt. Seine Psychose bildete sich im Laufe der folgenden 9 Tage allmählich zurück, und er wurde am 33. Tag entlassen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2360825/pdf/postmedj00087-0063.pdf>

#### **6) Levofloxacin-induzierte akute Psychose.**

Wegen eines persistierenden Fußulkus wurde unserem Patienten nach 10-tägiger Behandlung orales Levofloxacin (500 mg/Tag) verabreicht. Am dritten Tag der Einnahme wurde er unruhig, seine Sprache war irrelevant und inkohärent. Später wurde er beleidigend, gewalttätig und entwickelte visuelle Halluzinationen von Personen in seinem Krankenzimmer. Seine Konfusion verschlechterte sich und er wurde zunehmend gewalttätiger. Er schlief nur wenig. Die psychiatrische Untersuchung deutete auf eine akute Psychose hin. Die Diagnose der akuten Psychose korreliert nicht mit der klinischen Diagnose, da sich der Patient nach 10-tägiger Therapie mit intravenösem Amoxicillin/Clavulansäure auf dem Wege der Besserung befand... Eine erneute psychiatrische Untersuchung zeigte, dass er innerhalb von 48 Stunden nach Absetzen von Levofloxacin wach und allseits orientiert war und keine weiteren Halluzinationen hatte... Die Neurotoxizität von Fluorchinolonen ist ein wichtiges Problem, welches bei dieser Antibiotikagruppe bedacht werden muss.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2745871/>

#### **7) Psychosen unter Ofloxacin.**

Die neue Ofloxacin (TARIVID)-Gebrauchsinformation enthält u.a. Hinweise auf "psychotische Reaktionen wie Unruhe, Erregungszustände, Angstzustände, Depressionen, Verwirrtheit, Halluzinationen bis hin zur Selbstgefährdung", die teilweise schon "nach Ersteinnahme" von TARIVID auftreten. Auf die Gefahr der

Selbstschädigung macht Hoechst aufmerksam, nachdem sich ein im Südwesten ansässiger niedergelassener Kollege das Leben nahm. Er litt an einem wahrscheinlich durch TARIVID induzierten Paniksyndrom mit stärksten Körperparästhesien, das mit hochpotenten Psychopharmaka behandelt worden war. Das hieraus resultierende Extrapyramidal Syndrom ließ ihn berufs unfähig werden.

[http://www.arznei-telegramm.de/html/1992\\_11/9211115\\_03.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/1992_11/9211115_03.html)

## SUIZIDALITÄT, VOLLENDETER SUIZID

### 1) Ein Mann, der sich erhängen wollte: Eine Nebenwirkung von Ciprofloxacin.

Wir berichten über einen Mann, der wiederholt Depressionen und eine suizidale Ideation entwickelte und eine konkrete Suizidabsicht hatte; es handelt sich um eine klare Nebenwirkung von Ciprofloxacin, welches wegen einer rezidivierenden Prostatitis verordnet wurde... Der 53-jährige Patient hatte für den geplanten Suizid einen Stuhl und ein Stück Seil vorbereitet, welches am Treppengeländer befestigt war.

Unerwarteterweise rief sein Bruder während der Vorbereitungen an und verständigte daraufhin die Polizei über den geplanten Suizid. Die Polizei traf kurze Zeit später ein und unterbrach ihn beim Schreiben eines Abschiedsbriefes. Der Patient litt ein Jahr lang unter episodisch wiederkehrenden Depressionsschüben mit Anhedonie, Weinkrämpfen, Energiemangel, Fatigue, Schlaflosigkeit, Anorexie, großer Besorgnis, Schuldgefühlen und starken Suizidgedanken; insgesamt kam es zu drei Episoden, einschließlich der gegenwärtigen Episode. Jeder Episode ging eine einwöchige Behandlung mit zweimal täglich 500 mg Ciprofloxacin voraus, das wegen einer Prostatitis verordnet wurde. Die Depressionssymptome und suizidale Ideation begannen innerhalb von 3 Tagen nach Einnahmebeginn und klangen innerhalb von 3 bis 5 Wochen nach Einnahmeende ab... Ciprofloxacin kam als Auslöser der Depressionssymptome und suizidalen Ideation in Frage, weil der Patient weder depressiv war noch eine suizidale Ideation vor Beginn der Ciprofloxacintherapie hatte. Zudem bestand kein Grund für einen Todeswunsch... Verordnende Ärzte sollten die neuropsychiatrischen Nebenwirkungen von Ciprofloxacin auch nach Einnahmeabbruch aufgrund schwerwiegender Probleme beachten.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353135> → DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2010.07.002

### 2) Fluorchinolon-induzierte suizidale Ideation.

In der Literatur wird über eine große Bandbreite Fluorchinolon-induzierter ZNS-Störungen berichtet... Wir präsentieren den Fall eines Mannes, der keine psychiatrischen Vorerkrankungen hatte und nach Einnahme von Levofloxacin mit einer schweren Depression und suizidaler Ideation vorstellig wurde, welche nach Einnahmeabbruch schnell nachließen... Zwölf Stunden nach seiner dritten Dosis Levofloxacin und der fünften Dosis Trimethoprim-Sulfamethoxazol entwickelte er akute Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und eine schwere Depression. In der klinischen Untersuchung wurden Anhedonie, Hoffnungslosigkeit, schlechtes Konzentrationsvermögen, psychomotorische Retardierung und suizidale Ideation festgestellt. Er verneinte jegliche psychotischen oder manischen Symptome. Ansonsten blieb die Untersuchung seines mentalen Zustands unauffällig... Auch die neurologische Untersuchung blieb unauffällig. Er verneinte jegliches vorheriges Auftreten von Depressionssymptomen oder suizidaler Ideation... Er betrachtete seine gegenwärtigen Symptome als komplett irrational und konnte keine ausschlaggebenden Faktoren für seine Depression oder suizidale Ideation identifizieren... Innerhalb von 48 Stunden nach Abbruch der Antibiotikaeinnahme besserten sich seine Symptome... Wir glauben, dass das akute Erscheinungsbild der Depression und Suizidalität unseres Patienten mit Levofloxacin verbunden ist.

[http://www.ghpjournal.com/article/S0163-8343\(09\)00048-6/abstract](http://www.ghpjournal.com/article/S0163-8343(09)00048-6/abstract) →

DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2009.03.002

### 3) Fluorchinolon-induzierte suizidale Ideation und Suizidalität.

Herr A., ein 26-jähriger Patient spanischer Herkunft, wurde nach einem schweren Suizidversuch in der psychiatrischen Abteilung einer chirurgischen Intensivstation untersucht. Eine Woche vor der Klinikaufnahme wurde er wegen einer Kolitis 5 Tage lang mit Levofloxacin und Metronidazol behandelt. Anschließend erhielt er Ciprofloxacin. Kurz nach Einnahme dieser Antibiotika registrierte er Anzeichen einer depressiven Verstimmung und suizidale Gedanken ohne aktiven Plan, meldete diese Symptome aber nicht den behandelnden Ärzten. Zwei Tage nach Beginn der Ciprofloxacineinnahme wurde er ohne konkreten Anlaß

depressiver und zunehmend suizidal. Mit einem Küchenmesser fügte er seinem Hals und seinen Handgelenken Schnittwunden zu. Nachdem dieser Versuch scheiterte, versuchte er, den Tod durch Stromschlag herbeizuführen, indem er sich mit einem Fernseher in den Händen in eine vollgelaufene Badewanne setzte. Als seine Mutter von der Arbeit nach Hause kam, fand sie ihn in einer mit Blut gefüllten Badewanne vor und verständigte sofort den Notruf... Dieser Fall deutet auf einen klaren und starken zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Einsetzen der neuropsychiatrischen Symptome und dem Beginn der antibiotischen Fluorchinolonbehandlung hin und veranschaulicht, wie die Exposition gegenüber einer Einzelsubstanz zu solchen Ereignissen führen kann.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22221728> → DOI: 10.1016/j.psym.2011.05.003

#### **4) Suizidalität im Zusammenhang mit der Anwendung von Gyrasehemmern (Fluor-Chinolonen) (Dtsch Arztebl 1995; 92(16): A-1197).**

Die Fluor-Chinolone, zum Beispiel Ciprofloxacin und Ofloxacin, können zu psychotischen Reaktionen führen. Hierauf hatte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bereits 1986 hingewiesen. Ein kürzlich gemeldeter Suizid im Zusammenhang mit der Einnahme eines Fluor-Chinolons veranlaßt die AkdÄ, erneut die Aufmerksamkeit auf derartige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu lenken.

In den Fachinformationen zu Ciprofloxacin und Ofloxacin ist unter der Rubrik "Nebenwirkungen" aufgeführt, daß psychotische Reaktionen bis hin zu Selbstgefährdung auftreten können. Dennoch scheinen diese Nebenwirkungen nicht ausreichend bekannt zu sein. Psychotische Symptome wie Erregheitszustände unter Gyrasehemmern können bei Schwerkranken als organisch bedingtes Delir oder Durchgangssyndrom fehlgedeutet werden. Ältere Patienten mit einer zerebravaskulären Insuffizienz gehören diesbezüglich zu einer besonders zu überwachenden Risikogruppe. Wegen dieser seltenen, aber schwerwiegenden UAW sollte der Arzt dem Patienten, dem er einen Gyrasehemmer verordnet hat, wie auch seine Angehörigen auf das mögliche Auftreten derartiger Nebenwirkungen aufmerksam machen und Patient wie Angehörige auffordern, Verhaltensänderungen sorgfältig zu beobachten und mitzuteilen. Falls psychische Störungen auftreten, ist das Fluor-Chinolone sofort abzusetzen, der Einsatz anderer Chinolone zu vermeiden und gegebenenfalls nervenärztlicher Rat in Anspruch zu nehmen. Die AkdÄ bittet weiterhin in dieser Frage um Aufmerksamkeit und entsprechende Meldungen. Hierzu sind insbesondere auch die psychiatrischen Konsilärzte in größeren Kliniken aufgefordert.

[https://www.aerzteblatt.de/archiv/84142/Arzneimittelkommission-der-deutschen-Aerzteschaft-Suizidalitaet-im-Zusammenhang-mit-der-Anwendung-von-Gyrasehemmern-\(-Fluor-Chinolonen\)](https://www.aerzteblatt.de/archiv/84142/Arzneimittelkommission-der-deutschen-Aerzteschaft-Suizidalitaet-im-Zusammenhang-mit-der-Anwendung-von-Gyrasehemmern-(-Fluor-Chinolonen))

#### **5) Gyrasehemmer und Suizid.**

Selbstmorde in Verbindung mit Gyrasehemmern fallen auf: Drei Tage nach Beendigung der Therapie einer Nebenhodenentzündung mit Ciprofloxacin (CIPROBAY) und Entlassung aus der Klinik wird ein **bis dahin psychisch unauffälliger** 84-jähriger **erhängt** in seiner Wohnung aufgefunden. Der Internist, dem der Patient seit Jahren bekannt ist, sieht "die Gefahr einer hohen Dunkelziffer" und "Handlungsbedarf": "Es fällt mir schwer, an einen Zufall zu glauben, insbesondere weil es innerhalb eines guten Jahres der zweite Patient ist, den ich in direktem Anschluß an eine CIPROBAY-Gabe durch einen Suizid durch Erhängen verliere" (NETZWERK-Bericht 8119). Eine Frau, die wegen einer Salmonellose über mehrere Wochen Ciprofloxacin einnimmt, erlebt **erstmalig formale Denkstörungen** ("spürt die Tiere in ihrem Bauch krabbeln"). Auch nach dem Absetzen dauern nächtliche Angstzustände, Abgeschlagenheit und Antriebslosigkeit an. Trotz Einleitung einer antidepressiven Therapie und kurzzeitiger Besserung wird die Frau wenige Wochen später **erhängt** aufgefunden (7535). Ein 53-jähriger, der wegen Penizillinallergie nach Herzklappenersatz Ciprofloxacin erhält, entwickelt eine paranoid-halluzinatorische Psychose, springt aus dem zweiten Stock der Rehaklinik und erleidet eine Fraktur der Lendenwirbelsäule (2697). In Verbindung mit Ofloxacin (TARIVID) gingen uns sieben Berichte über Suizide zu (5976, 6410 bis 6415). So entwickelt eine 56-jährige einen Tag nach Therapieende **plötzlich Halluzinationen** ("Vögelsehen") und Verwirrtheit, muß eine Woche später wegen einer halluzinatorischen Psychose stationär aufgenommen werden und wird kurz nach ihrer Entlassung **erhängt** aufgefunden (6414). Der Verdachtsfall eines Suizids in Verbindung mit einem Gyrasehemmer wird auch an anderer Stelle dokumentiert...

[http://www.arznei-telegramm.de/html/1995\\_08/9508087\\_04.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/1995_08/9508087_04.html)

## 6) Suizidalität unter der Behandlung mit 5-Fluorochinolon-Antibiotika (Aus der UAW-Datenbank).

Ein Patient wurde in den letzten Jahren mehrfach mit Ciprofloxacin beziehungsweise Moxifloxacin behandelt. Er hatte die Medikation bislang problemlos vertragen. Während der erneuten Ciprofloxacin-Einnahme trat bei ihm eine depressive Verstimmung auf. Er erhielt dreimal täglich 250 mg Ciprofloxacin oral wegen einer schweren akuten Prostatitis für insgesamt acht Tage. Sechs Tage nach Absetzen der Medikation wachte der Patient nachts plötzlich auf mit dem fast imperativen Drang, sich umzubringen, und zwar durch Erhängen. Er wurde bereits stranguliert von der Ehefrau in letzter Sekunde gerettet. Ein eventuell vorangegangener Suizidversuch wurde verneint. Eine andere über 60-jährige Patientin berichtete nach Einnahme einer einzigen Tablette Ciprofloxacin (250 mg) über einen „heftigen Wunsch, sich umzubringen“, und sagte, „wenn sie etwas zur Selbstvergiftung dagehakt hätte, hätte sie es getan“. Die Patientin war selbst erschrocken über ihre „Lust auf Selbstmord“, wie sie es bezeichnete. Sie nahm Ciprofloxacin nicht weiter ein und fand erst drei Monate später den Mut, ihrem behandelnden Arzt über ihr Erlebnis zu berichten. Die Patientin hatte nie zuvor in ihrem Leben suizidale Gedanken gehabt; auch in der Familienanamnese gab es keine Suizide. Eine 55-jährige Patientin, die mit Moxifloxacin behandelt wurde, klagte über aggressiv-depressive Stimmung mit Suizidideen und Alpträumen. Eine weitere Patientin berichtete nach erstmaliger Einnahme von 400 mg Moxifloxacin über Suizidgedanken.

Bei den hier dargestellten Fallbeschreibungen ist auffällig, dass Patienten betroffen sind, die nach Absetzen des Medikamentes überrascht und erstaunt waren über die Tatsache, dass sie Suizidgedanken hatten, ein Phänomen, welches ihnen bis zu diesem Zeitpunkt völlig unbekannt war.

Bereits 1998 wurde basierend auf der AkdÄ vorliegenden Meldungen über 54 auswertbare UAW-Berichte zur Suizidalität nach Einnahme von Chinolonen berichtet. Unter diesem Begriff wurden geäußerte Todeswünsche, Suizidideen, Suizidabsichten sowie suizidale Handlungen (Suizidversuche, Suizide) zusammengefasst...

Wir halten es für möglich, dass eine hohe Dunkelziffer an erfolgreichen Suiziden im Zusammenhang mit der Einnahme von 5-Fluorochinolonen vorliegt. In jedem Suizid-Fall sollte eine Blutprobe asserviert und eine Medikamenten-Fremdanamnese erhoben werden. Auf diese Weise könnte man genauere Informationen über die tatsächliche Häufigkeit von Suizidfällen nach Behandlung mit 5-Fluorochinolonen, die möglicherweise stark unterschätzt wird, erhalten.

<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2004/20040528.html>

## 7) Chinolonantibiotika und suizidales Verhalten. Analyse der Nebenwirkungsdatenbank der WHO und Diskussion potentieller Mechanismen.

Wir registrierten ein signifikantes Sicherheitssignal in Verbindung mit einer zunehmenden Anzahl von Berichten über suizidales Verhalten, vollendeten Suizid und Depressionsstörungen nach Chinolonanwendung, insbesondere in Bezug auf die am häufigsten genannten Wirkstoffe Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin und Ofloxacin... Unter Komedikation mit Antidepressiva und Antipsychotika kam es häufiger zu Chinolon-assoziierten Fällen von vollendetem Suizid (37.2 % bzw. 26.7 %) ... Die Ergebnisse dieser Studie und die hier dargestellten potentiellen Mechanismen stützen die Hypothese eines erhöhten Risikos für suizidales Verhalten und Depressionsstörungen bei Chinolonanwendung im Vergleich mit anderen Antibiotika. Sie verdeutlichen, dass Ärzte für Psychiatrie und andere Fachärzte im Gespräch mit suizidgefährdeten Patienten deren zurückliegenden Behandlungsverlauf gründlich untersuchen sollten. Da Chinolone häufig und manchmal zu häufig eingesetzt werden, bedarf es dringend weiterer Untersuchungen, z. B. in Form von großen pharmakoepidemiologischen Studien, um dieses Sicherheitssignal bestätigen und besser verstehen zu können.

[https://www.researchgate.net/publication/301640337\\_Quinolone\\_antibiotics\\_and\\_suicidal\\_behavior\\_analysis\\_of\\_the\\_World\\_Health\\_Organization\\_%27s\\_adverse\\_drug\\_reactions\\_database\\_and\\_discussion\\_of\\_potential\\_mechanisms](https://www.researchgate.net/publication/301640337_Quinolone_antibiotics_and_suicidal_behavior_analysis_of_the_World_Health_Organization_%27s_adverse_drug_reactions_database_and_discussion_of_potential_mechanisms)

## 8) Aktualisierte Warnung der FDA zur Anwendung von Levofloxacin (16.02.2017):

Suizidale Gedanken und versuchter oder vollendeter Suizid können ebenfalls auftreten, vor allem bei Patienten mit Depressionserkrankungen oder bestehenden Risikofaktoren für eine Depression. Diese Reaktionen können nach der ersten Dosis auftreten.

[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?DrugNameID=345&event=searchdetail.page&source=govdelivery&utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?DrugNameID=345&event=searchdetail.page&source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery)

## TOURETTE

### 1) Ofloxacin-assoziiertes Tourette-ähnliches Syndrom.

Bei einem 71-jährigen Patienten wurde ein ungewöhnliches Syndrom beobachtet, das mit dem Beginn einer Ofloxacintherapie einherging und sich nach Einnahmeabbruch vollständig zurückbildete. Die bemerkenswertesten Phänomene waren **Spucken** und übermäßiges **Fluchen**; andere Zeichen waren **Echolalie**, **Echopraxie**, orofaziale und **Bewegungsautomatismen**, **Hypersalivation** und Amnesie in bezug auf die vorgefallene Episode. Das klinische Syndrom wies Übereinstimmungen mit dem Tourettesyndrom und einer möglichen **Frontallappenepilepsie** auf.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8835045>

### 2) Sparfloxacin assoziiertes Tourette-ähnliches Syndrom.

Wir präsentieren den seltenen Fall einer ungewöhnlichen akuten **Enzephalopathie** mit Merkmalen, die auf ein Tourettesyndrom hindeuten. Dies ist erst der zweite Fallbericht über ein Chinolon-assoziiertes Tourette-ähnliches Syndrom. Über diesen Fall wird aufgrund seiner Rarität und der Möglichkeit eines neurotoxischen Klasseneffekts berichtet.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5034196/>

### 3) Unerwartete, schwere zentralnervöse Toxizität unter Ofloxacin: Zwei Fallberichte.

Ein 75-jähriger Patient, der wegen Prostatismus in unserer Klinik behandelt wurde, entwickelte am Morgen des ersten postoperativen Tages eine kaum wahrnehmbare **Verwirrtheit**. Allerdings ereignete sich am Abend desselben Tages ein akutes klinisches Syndrom mit **Desorientierung**, **Echolalie**, **Echopraxie**, **Fluchen**, **Hypersalivation**, **Schluckstörungen**, **Zahnradphänomen**, **Bewusstseinstörung**, **intensiven Spasmen der Streckmuskeln** und **hyperirritativen Antworten auf vokale Stimulation**... Am zweiten postoperativen Tag erlitt er einen **totalen Bewusstseinsverlust**. Das rasche Absinken seiner Blutgase hätte beinahe eine Intubation erfordert. Nach Absetzen von Ofloxacin, welches seit dem Morgen des operativen Eingriffs bei einer Dosis von 400 mg pro Tag verabreicht wurde, trat eine rasche Besserung seines Zustands ein. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Absetzen von Ofloxacin erlangte er das Bewusstsein zurück. Innerhalb von 48 Stunden erreichte er einen Normalzustand und konnte ohne Folgewirkungen am 5. postoperativen Tag entlassen werden... Eine 50-jährige Patientin wurde wegen einer akuten Pyelonephritis in unserer Klinik hospitalisiert. Es gab keine Auffälligkeiten in der Vorgeschichte; sie wurde mit iv Ofloxacin (400 mg/Tag) und Supportivtherapie behandelt. **Am dritten Behandlungstag entwickelte sie kurz vor der geplanten Entlassung dieselben Symptome wie der o. g. Patient, aber die Psychose, Desorientierung und Halluzination waren wesentlich stärker ausgeprägt**... Ihr Zustand besserte sich nach Absetzen von Ofloxacin; an die Ereignisse der letzten 24 Stunden konnte sie sich nicht erinnern. Nach einem weiteren Tag unter Beobachtung wurde sie ohne Folgewirkungen entlassen... Unsere Patienten entwickelten innerhalb von 24-48 Stunden **nach der ersten Dosis** Ofloxacin ein schweres akutes Syndrom...

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-006-0068-4> → 10.1007/s11255-006-0068-4

## VORLÄUFIGE EXPERIMENTELLE DATEN

### 1) Ciprofloxacin: Untersuchungen zu Metabolismus und Gewebepenetration beim Menschen sowie Einfluss auf den zentralen Stoffwechsel biogener Amine bei der Ratte.

Die strukturellen Ähnlichkeiten zu Neuroleptika und MAO-Hemmstoffen veranlaßten uns, den **Einfluß der Gyrasehemmstoffe auf die Monoaminoxidase** [siehe 2]) in-vitro und in-vivo zu studieren... Die Monoaminoxidase mit **Sitz an der Außenmembran der Mitochondrien** stellt ein Flavoprotein mit einer relativen Molekülmasse um 100 kDalton dar... **Schon bei den mit 15 mg/kg/d dosierten Ratten zeigte sich eine signifikante Verminderung der Aktivität auf knapp 90% im Vergleich zur Kontrollgruppe**. Bei den Tieren, die mit 45 mg Ciprofloxacin/d/kg behandelt wurden, war eine weitere signifikante Verminderung der Aktivität auf nahezu 80% zu beobachten... Im Gegensatz zu den meisten bisher beschriebenen Studien zu den neurotoxischen Nebenwirkungen der Gyrasehemmer **konnten wir biochemische Veränderungen in-vivo nachweisen und zwar in Konzentrationen, die in der Therapie erreicht werden** (15 mg/kg/d entspricht ungefähr einer Tagesdosis von 2x500 mg)...

(Quelle: Raasch, W., Dissertation, Regensburg 1990, S. 107.)

## **2) Zusammenhang zwischen der Lautstärkeabhängigkeit akustisch evozierter Potentiale und dem 5-HTTLPR.**

Der Abbau von 5-HT (Serotonin) erfolgt hauptsächlich durch das mitochondriale Enzym Monoaminoxidase-Typ A (MAO-A) zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd, welches durch eine Aldehyddehydrogenase zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) metabolisiert wird...

[http://www.diss.fu-](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000003260/1_Kapitel1.pdf?hosts)

[berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_000000003260/1\\_Kapitel1.pdf?hosts](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000003260/1_Kapitel1.pdf?hosts)

## **3) Ciprofloxacin-induzierte Neurotoxizität: Evaluation möglicher zugrundeliegender Mechanismen.**

Depressionsähnliche und ängstliche Verhaltensweisen wurden nur in der Gruppe beobachtet, die 50 mg Ciprofloxacin pro kg erhielt und bei der es parallel zu einer Abnahme der Serotonin- und GABA-Werte im Gehirn kam. Zudem zeigten Hirnhomogenate der Ciprofloxacin-Gruppen gegenüber den Kontrollen erhöhte Malondialdehydwerte und eine verminderte Glutathion- und Katalaseaktivität, was auf erhöhten Stress und geschwächte antioxidative Abwehrsysteme hindeutete. Schlußfolgernd verursachte die wiederholte Gabe pharmakologischer Ciprofloxacin-Dosierungen neurotoxische Wirkungen.

[https://www.researchgate.net/publication/275361582\\_Ciprofloxacin-induced\\_neurotoxicity\\_Evaluation\\_of\\_possible\\_underlying\\_mechanisms](https://www.researchgate.net/publication/275361582_Ciprofloxacin-induced_neurotoxicity_Evaluation_of_possible_underlying_mechanisms)

## **4) Untersuchung zur Neurotoxizität von Ciprofloxacin oder Gatifloxacin als Einzeldosis im Cortex und Hippocampus der Ratte.**

Die Beteiligung des präfrontalen Kortex an Depressionserkrankungen und die bereits dokumentierte Verbindung zwischen erniedrigten Serotoninwerten im präfrontalen Kortex und Depressionszeichen **stimmt mit den in unserer Studie festgestellten Werten überein.**

[https://www.researchgate.net/publication/272265313\\_Exploration\\_of\\_the\\_Neurotoxicity\\_of\\_Ciprofloxacin\\_or\\_Gatifloxacin\\_Single\\_Dose\\_in\\_Rat\\_Cortex\\_and\\_Hippocampus](https://www.researchgate.net/publication/272265313_Exploration_of_the_Neurotoxicity_of_Ciprofloxacin_or_Gatifloxacin_Single_Dose_in_Rat_Cortex_and_Hippocampus)

## **5) Evaluation der Wirkungen von Ciprofloxacin oder Gatifloxacin auf Neurotransmitterspiegel im Cortex und Hippocampus der Ratte.**

Das Ziel dieser Studie besteht in einer Untersuchung der möglichen Rolle von Neurotransmittern bei zentralnervösen Nebenwirkungen durch Verabreichung von Ciprofloxacin (80 mg/kg KG) und Gatifloxacin (32 mg/kg KG) an männliche Albinoratten für 3, 7 und 14 Tage... Bei den histopathologischen Untersuchungen zeigte sich ein **schwerer Blutandrang mit perivaskulären Ödemen in Blutgefäßen und Kapillaren der Großhirnrinde und des Hippocampus...** Im Vergleich mit den Kontrollen verursachte Ciprofloxacin im frontalen Cortex nach dem 3. und 7. Behandlungstag eine **signifikante Abnahme**, nach dem 14. Behandlungstag jedoch eine **signifikante Erhöhung der Serotoninwerte...** Im Vergleich mit den Kontrollen verursachte Ciprofloxacin im Hippocampus eine **signifikante Abnahme der Serotoninwerte** am 7. und 14. Behandlungstag... **Unsere Studie zeigt, dass Ciprofloxacin und Gatifloxacin in den exponierten Gruppen eine signifikante dosisabhängige Abnahme der GABA-Werte verursachten.** GABA gewährleistet als inhibitorischer Neurotransmitter in der Großhirnrinde einen inhibitorischen Tonus, der einer neuronalen Übererregung entgegenwirkt. **Ist diese Balance gestört, können Krampfanfälle auftreten...** Bidziski et al. (1998) schlußfolgerten, **dass es auf Verhaltens- und biochemischer Ebene eine funktionale Interaktion zwischen Hirn-Serotonin und dem GABA-ergen System gibt...**

[https://www.researchgate.net/publication/285632710\\_Evaluation\\_of\\_the\\_effects\\_of\\_ciprofloxacin\\_or\\_gatifloxacin\\_on\\_neurotransmitters\\_levels\\_in\\_rat\\_cortex\\_and\\_hippocampus](https://www.researchgate.net/publication/285632710_Evaluation_of_the_effects_of_ciprofloxacin_or_gatifloxacin_on_neurotransmitters_levels_in_rat_cortex_and_hippocampus)

## **KRAMPFANFÄLLE**

### **FALLBERICHTE**

#### **1) Die Rolle von Ciprofloxacin bei tödlichen Krampfanfällen.**

Über erhöhte Theophyllinwerte bei gleichzeitiger Anwendung von Ciprofloxacin und Theophyllin wurde

berichtet. Weniger bekannt ist, dass Ciprofloxacin Krampfanfälle auslösen kann. **Ich möchte über den Fall eines tödlich verlaufenden Status epilepticus berichten, der mit der gleichzeitigen Einnahme beider Arzneimittel, jedoch einem normalen Theophyllinwert assoziiert ist...** Physicians' Desk Reference listet Krampfanfälle unter möglichen Nebenwirkungen durch Ciprofloxacin, aber es sollte betont werden, dass diese bei normalen Theophyllin-Serumwerten auftreten können... Angesichts des zunehmenden Gebrauchs dieser Antibiotikaklasse halte ich es für ausgesprochen wichtig, dass sich Ärzte des epileptogenen Potentials in Abwesenheit erhöhter Theophyllin-Serumwerte bewusst sind.  
<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1064665>

## **2) Ciprofloxacin-assoziierte Krampfanfälle bei einer Patientin mit zugrundeliegender Thyrotoxikose: Fallbericht und Überprüfung der Literatur.**

Eine 24-jährige Patientin wurde in unsere Klinik eingewiesen, weil sie **Konvulsionen**, **schwere Myopathien** und ein **akutes Nierenversagen** entwickelte, nachdem sie Ciprofloxacin wegen einer Sinusitis und Harnwegsinfektionen eingenommen hatte. Es gab keinen Hinweis darauf, dass sie vor der Ciprofloxacineinnahme Krampfanfälle hatte oder andere Medikamente einnahm und ihre Laborwerte einschließlich Kreatinin und Elektrolyte waren normalwertig...  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19473592>

## **3) Fluorchinolon-assoziierte Krampfanfälle.**

Einer 75-jährigen Patientin wurde nach der Krankenhausaufnahme wegen ischämischer Zehen Levofloxacin verordnet. **Nach drei Dosen** Levofloxacin entwickelte die Patientin einen Krampfanfall. Einen Monat später wurde die Patientin einer Reexposition mit Ciprofloxacin unterzogen und sie entwickelte wieder einen Krampfanfall. Die Patientin hatte zum Zeitpunkt der Krampfanfälle einen Magnesiummangel und erhöhte Serumkreatininwerte und war zum Zeitpunkt des zweiten Krampfanfalls hyponaträmisch. Einer 74-jährigen Patientin wurde nach der Krankenhausaufnahme Levofloxacin wegen einer bakteriellen Lungenentzündung verordnet. **Nach fünf Dosen** entwickelte sie einen Krampfanfall. Die Patientin hatte zum Zeitpunkt der Krampfanfälle keine Elektrolytschwankungen und in der Vorgeschichte gab es keinen Hinweis auf ein Anfallsleiden.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11675843>

WEITERE:

## **Ciprofloxacin-induzierte Krampfanfälle bei einem gesunden Patienten.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18677343>

## **Grand-Mal-Anfälle unter Ciprofloxacintherapie.**

<http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/376082>

## **Epileptische Myoklonien als Ciprofloxacin-assoziierte Nebenwirkung.**

[http://www.academia.edu/12844455/Epileptic\\_myoclonus\\_as\\_ciprofloxacin-associated\\_adverse\\_effect](http://www.academia.edu/12844455/Epileptic_myoclonus_as_ciprofloxacin-associated_adverse_effect)

## **Myoklonien und Delirium in Verbindung mit Ciprofloxacin.**

<https://academic.oup.com/ageing/article/39/6/762/9712/Myoclonus-and-delirium-associated-with>

## **Ciprofloxacin und Epilepsie.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383748>

## **Einschlafzuckungen nach Ciprofloxacinbehandlung.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15133830>

## **Ciprofloxacin-induzierte orofaziale Dyskinesien bei einem Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10748799>

**Orofaziale Dyskinesien nach Moxifloxacinbehandlung: Ein Fall mit normaler hepatorenenaler Funktion und Überprüfung der Literatur.**

[https://www.researchgate.net/publication/233418135\\_Orofacial\\_Dyskinesia\\_After\\_Moxifloxacin\\_Treatment-A\\_Case\\_With\\_Normal\\_Hepatorenaler\\_Function\\_and\\_Review\\_of\\_Literature](https://www.researchgate.net/publication/233418135_Orofacial_Dyskinesia_After_Moxifloxacin_Treatment-A_Case_With_Normal_Hepatorenaler_Function_and_Review_of_Literature)

**Ciprofloxacin-assoziierte Choreoathetose bei einem Hämodialysepatienten.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3645130/>

**Ciprofloxacin-induzierte Chorea.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15739219>

**Wahrscheinliche Assoziation zwischen akuter Dystonie und Gemifloxacineinnahme.**

<http://www.bioline.org.br/pdf?ms09100>

**Plötzlich einsetzende Dystonie bei einer Patientin unter Asenapin: Interaktion zwischen Ciprofloxacin und Asenapin.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4877163/>

**Ciprofloxacin-assoziiertes posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3645815/>

**Als Enzephalopathie auftretende Gemifloxacin-assoziierte Neurotoxizität.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19276313>

**Levofloxacin-assoziierte reversible kraniozervikale Dystonie.**

<https://clinicalmovementdisorders.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40734-015-0021-8>

**VORLÄUFIGE EXPERIMENTELLE DATEN**

**1) Klonische Krampfanfälle bei GAERS-Ratten nach oraler Verabreichung von Enrofloxacin.**

Fluorchinolone zählen zu den Antibiotikaklassen, die **am häufigsten** mit Krampfanfällen assoziiert sind...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4907531/>

**2) Epileptogene Wirkungen antibiotischer Arzneimittel.**

Das epileptogene Potential antibiotischer Arzneimittel stellt ein klinisches Problem dar, und es ist gut bekannt, dass die Anwendung von Penicillin und bestimmten anderen Präparaten Krampfanfälle induzieren kann. In der vorliegenden Studie untersuchen wir die epileptogenen Eigenschaften von 12 unterschiedlich konzentrierten und häufig eingesetzten antibiotischen Medikamenten aus 7 unterschiedlichen Wirkstoffgruppen. Die Wirkstoffe wurden im Hippocampus untersucht, welcher eine geringe Reizschwelle für epileptiforme Aktivität aufweist... Penicillin G diente als Referenzsubstanz. Cloxacillin (> oder = 1 gm/liter), Cephalothin (> oder = 1 gm/liter), **Gentamicin** (> oder = **80 mg/liter**), Chloramphenicol (> oder = 1 gm/liter), **Ciprofloxacin** (> oder = **50 mg/liter**), Erythromycin (> oder = 1 gm/liter), und Ampicillin (> oder = 1 gm/liter) zeigten moderate bis ausgeprägte epileptogene Wirkungen, wohingegen Cefuroxim, Clindamycin, Cefotaxim, Vancomycin, und Tobramycin keinen epileptogenen Effekt verursachten... **Bei der höchsten Gentamicinkonzentration (80 mg/liter) kam es zu einem kleinen epileptogenen Effekt, als ein zweiter Spike erschien... Bei den höchsten Ciprofloxacinkonzentrationen erschienen multiple Spikes: bei 50 mg/liter stieg die durchschnittliche Anzahl der Spikes auf  $3.2 \pm 2.4$ , bei 100 mg/liter stieg sie auf  $8.0 \pm 2.8$ ... [Ciprofloxacin weist unter allen untersuchten Antibiotika das stärkste epileptogene Potential auf]**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8487076> → DOI: 10.3171/jns.1993.78.6.0938

**3) Wirkungen von injiziertem Ciprofloxacin auf Elektroenzephalogramm-Charakteristika im Rattenmodell der menschlichen Absence-Epilepsie.**

Sechs männliche adulte Wag/Rij-Ratten mit einem Körpergewicht von 180-220 g wurden als Versuchstiere

eingesetzt. Jede Ratte erhielt 6 mg/kg Ciprofloxacin [= 420 mg bei einer 70 Kg schweren Person] via i.p. Injektion... Nach der Injektion von Ciprofloxacin konnte eine signifikante Zunahme von Krampfanfällen beobachtet werden, allerdings ist der exakte pathophysiologische Mechanismus der Fluorchinolone bei ZNS-Wirkungen nicht vollständig verstanden...

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4202555/>

#### **4) Wirkung von Ciprofloxacin auf die isolierte glatte Muskulatur und Herzmuskulatur und neuromuskuläre Endplatten.**

Bei Skelettmuskelpräparaten löste Ciprofloxacin nach indirekten Reizungen eine ausgeprägte neuromuskuläre Blockade aus...

<http://www.bvmj.bu.edu.eg/issues/25-1/13.pdf>