

Fluorchinolone und Sehnenschäden – Fass ohne Boden?

Wer diese Zeilen liest, weiß inzwischen vermutlich, dass sich Fluorchinolone vor allem als existenzbedrohende Allgemeingifte, Psychokampfstoffe und Sterbemittel für Verzögerungsgenießer eignen. Ob daher nochmal der Fokus auf das leicht angegraute Sehnenproblem gerichtet werden muss, mag einigen Lesern fragwürdig vorkommen. Nicht weniger fragwürdig wäre es aber, wenn man stillschweigend toleriert, dass die Pharmaindustrie weiterhin klärende Daten zu Fluorchinolon-spezifischen Anwendungsrisiken mit unbeschränkter Vollmacht unterschlägt.

In den Produktinformationen der Fluorchinolon-Hersteller steht nach wie vor (Stand: Januar 2020), Fluorchinolone würden insbesondere oder vorwiegend die Achillessehne schädigen. Es wird nicht gesagt, welche Sehnen außerdem betroffen sein können und mit welchen konkreten Folgeschäden neben den von Herstellern genannten Sehnenentzündungen (Tendinitis) und Sehnenrissen (Ruptur) gerechnet werden muss. Aktualisierte Warnhinweise der zuständigen Arzneimittelbehörden haben diesen Mangel nicht behoben. Etwas mehr Transparenz schaffen die nachfolgenden, stichpunktartig dargestellten Informationen, welche aus Vollversionen der abschließend gelisteten Quellen stammen.

- die FDA stellte schon 1995 im Austausch mit französischen Klinikern fest, dass ein nicht unerheblicher Teil (ca. 30%) aller bis dahin behördlich erfassten Fluorchinolon-bedingten Sehnenrisse die Hand-, Bizeps- oder Schultersehnen betrafen (1)

- laut einer MRT-gestützten Studie von 1993 kam es bei 40% der Patienten mit 8-tägiger Fluorchinolonanwendung zu auffälligen Veränderungen der Achilles-, Kniescheiben- und Schultersehnen (zitiert in (2))

- Sehnenschäden durch Fluorchinolone umfassen die gesamte Anatomie, wie die folgende Übersicht belegt (kein Anspruch auf Vollständigkeit):

OBERE EXTREMITÄTEN

- Schulter (Rotatorenmanschette)

Supraspinatus-, Subscapularis- oder Infraspinatussehne (1, 3-11)

- Oberarm

Bizepssehne (7, 11-15); Trizepssehne (2, 16)

- Ellenbogen/Unterarm

Sehnen des Oberarmspeichenmuskels (Brachioradialis) (17) und der Unterarmmuskulatur (2)

- Hand und Handgelenk

Sehnen des Karpaltunnels, Daumenballenmuskel (Thenar), kurzer Daumenspreizer (Abductor pollicis brevis) (18); langer Daumenspreizer (Abductor pollicis longus), kurzer Daumenstrecker (Extensor pollicis brevis), langer Daumenstrecker (Extensor pollicis longus), tiefer Fingerbeuger (Flexor digit. profundus), Fingerstrecker (Extensor digit. Communis) (19); Bänder der Mittelhand (20)

HALS

- Nacken

Supraspinale Sehnen (21)

KOPF

- Augen

Sehnen der Augenmuskulatur (22-23)

UNTERE EXTREMITÄTEN

- Gesäß/Hüfte

Gesäßmuskulatur (Gluteus) (24-26); Hüftabduktoren (27); Lenden-Darmbein-Muskel (Iliopsoas) (28)

- Oberschenkel

hintere Oberschenkelmuskulatur (Ischiocruralmuskulatur) (20); lange Oberschenkeladduktoren (Adductor longus) (29); gerade Oberschenkelmuskulatur (Rectus femoris) (30); vordere Oberschenkelmuskulatur (Quadriceps) (31-32)

- Knie

Kniescheibenband (Patellasehne) (33-35)

- Unterschenkel

vorderer Scheinbeinmuskel (Tibialis anterior) (11, 36-37); kurzer Wadenbeinmuskel (Peroneus brevis/ Peronealsehne) (zitiert in (2), 38)

- Ferse/Fuß

Achillessehne (hinreichend belegt); Sehnenplatte der Fußsohle (Plantarfaszie) (39); langer Großzehenbeuger (Flexor hallucis longus) (40)

- in mindestens 50% der o. g. Fälle lagen keine Risikofaktoren vor, was mit Angaben aus Übersichtsstudien korreliert (20)

- Fluorchinolone können knöcherne Sehnen- und Bänderausrisse (Avulsionen) verursachen (16, 20, 28)

- Fluorchinolon-induzierte Sehnenschäden am knöchernen Sehnenansatz (Insertionstendopathie, Enthesopathie) können mit degenerativen Gelenkschädigungen (Arthritis und Arthrose) einhergehen (10, 11, 20, 24, 27, 41); ebenso können Fluorchinolon-induzierte Gelenkschmerzen (Arthralgien) auf schlecht erfassbare Schädigungen tiefer gelegener Sehnenstrukturen zurückzuführen sein (2) und Fluorchinolon-induzierte Sehnenschäden am Muskel-Sehnen-Übergang zu Muskelschwund und- schwäche sowie Nervenkompression (Einengung, Einklemmung, Druckschädigung) führen (18)

- Fluorchinolon-induzierte Sehnen- und Gelenkschmerzen können multiple Areale ohne Beteiligung der Achillessehne betreffen (9, 10) oder mit anderweitigen Schädigungen des Achillessehnenbereichs, z. B. Schleimbeutelentzündung (Achillobursitis) und Arthrose des Sprunggelenks (11), einhergehen

- Fluorchinolon-induzierte Sehnenschäden können spezifische und weitverbreitete Komplikationen begünstigen, darunter

- Sehnenscheidenentzündung (Tenosynovitis) (40, 42, 43)
- Tennisellenbogen (Epicondylitis) (2)
- Karpaltunnelsyndrom (18, 44)
- Schulterengpasssyndrom (subakromiales Impingementsyndrom) (10)
- Entzündung der Schultergelenkkapsel (Frozen Shoulder) (45)

- Im Hinblick auf Fluorchinolon-induzierte Achillessehnenschäden wurde festgestellt, dass

- auch Fluorchinolon-haltige Augen- und Ohrentropfen trotz einer äußerst niedrigen Anwendungsdosis von 3 mg/Tag schon wenige Tage nach Anwendungsbeginn bleibende, zur Gehunfähigkeit führende Sehnenschäden verursachen können (46, 47)
- Achillessehnenrupturen bei älteren Patienten zu Stürzen mit Hüft- (48, 49) und tödlichen Rippenfrakturen (50) führen können

- bis zu 50% aller Achillessehnenrisse erst nach Beendigung einer Fluorchinolonthherapie aufzutreten scheinen (51)

Die o. g. Fallberichte verdeutlichen, dass die Grenze zwischen Sehnen- und Muskel(faser)rissen sehr schmal zu sein scheint. Muskelrisse werden nur im Beipackzettel zu Levofloxacin eingeräumt, obwohl Ciprofloxacin unter den handelsgängigen Fluorchinolonen am häufigsten für Sehnenschäden verantwortlich gemacht wird (25, 29, 35, 37) und im direkten Vergleich das sehnenschädlichste Potential aufweist (30).

Die o. g. Fallberichte verdeutlichen darüber hinaus, dass ein Therapieabbruch bleibende, verzögert auftretende und fortschreitende Sehnenschäden (6, 11, 46, 47) sowie neu auftretende systemische Schädwirkungen (11) nicht verhindert; dies wurde auch von Fluorchinolon-geschädigten Patienten und Klinikern im Rahmen der öffentlichen Anhörung der EMA am 13. Juni 2018 zu Protokoll gegeben, blieb jedoch in den aktualisierten Warnhinweisen der zuständigen Arzneimittelbehörden unberücksichtigt.

Quellen:

(1) Szarfman A, Chen M, Blum MD. More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture. N Engl J Med. 1995 Jan 19;332(3):193.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199501193320319>

(2) Le Huec JC, Schaevebeke T, Chauveaux D, Rivel J, Dehais J, Le Rebeller A. Epicondylitis after treatment with fluoroquinolone antibiotics. J Bone Joint Surg Br. 1995 Mar;77(2):293-5.
<https://pdfs.semanticscholar.org/d620/4a9a8c831619024b970a11dca31957d20d88.pdf>

(3) Borderie P, Marcelli C, Herisson C, et al. Spontaneous rotator cuff tear during fluoroquinolone antibiotics treatment. A report of two cases. Arthritis Rheum. 1993;36(suppl):127.
Nicht online verfügbar

(4) Falt-Rolachon I, Pireyre C, Rolachon A, et al. Rupture bilatérale de coiffe des rotateurs lors d'un traitement par ofloxacin: a propos d'une observation. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1993;60:752.
Nicht online verfügbar

(5) Tonolli-Serabian I, Mattel JP, Poet JL, Trives M, Roux H. Rupture de la coiffe des rotateurs au cours d'un traitement par quinolone. In: Pelissier J, Simon L, Rodineau J (Hgg.), Pathologie de la coiffe des rotateurs de l'épaule. Paris 1993:147-50.
Nicht online verfügbar

(6) Casparian JM, Luchi M, Moffat RE, Hinthorn D. Quinolones and tendon ruptures. South Med J. 2000 May;93(5):488-91.
<https://europepmc.org/article/med/10832946>

(7) Braun D, Petitpain N, Cosserat F, et al. Rupture of multiple tendons after levofloxacin therapy. Joint Bone Spine. 2004 Nov;71(6):586-7.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X03002392>

(8) Salem R, Aouam K, Hafsa C, et al. Fluoroquinolones-induced tendinitis: shoulder is not under shelter. Therapie. 2006 Jan-Feb;61(1):73-4.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16792158>

(9) Strobbe L, Brüggemann RJM, Donnelly PJ, Blijlevens NMA. A rare case of supraspinatus tendon rupture. Ann Hematol. 2012 Jan; 91(1):131-2.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249025/>

(10) Eyer-Silva Wde A, Netto Hde B, Pinto JF, Ferry FR, Neves-Motta R. Severe shoulder tendinopathy associated with levofloxacin. Braz J Infect Dis. 2012 Jul-Aug;16(4):393-5.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867012000645>

(11) s. Tab. 2, Patient 3, in: Golomb BA, Koslik HJ, Redd AJ. Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisymptom adverse effects. BMJ Case Rep. 2015;2015:bcr2015209821.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4600819/>

(12) Pierfitte C, Gillet P, Royer RJ. More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture. N Engl J Med. 1995 Jan 19;332(3):193.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7800022>

(13) Guérin B, Grateau G, Quartier G, Durand H. Rupture of the long biceps tendon following ingestion of fluoroquinolone. Ann Med Interne (Paris). 1996;147(1):69.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8763095>

- (14) Nayak C, Samal BP. Quinolone induced tendon rupture: a case series. *Int Surg J*. 2015 Nov;2(4):725-728.
<https://pdfs.semanticscholar.org/6473/654387e8bb430caeeca7e30dbf35acc8771d.pdf>
- (15) Lundin MS, Chintu MR. Biceps tendon rupture associated with ciprofloxacin use for spontaneous bacterial peritonitis prophylaxis. *BMJ Case Rep*. 2019 Feb 13;12(2).
<https://casereports.bmj.com/content/bmjcr/12/2/e229116.full.pdf>
- (16) Shybut TB, Puckett ER. Triceps Ruptures After Fluoroquinolone Antibiotics: A Report of 2 Cases. 2017 Sep-Oct; 9(5):474-6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5582700/>
- (17) Burkhardt O, Köhnlein T, Pap T, Welte T. Recurrent tendinitis after treatment with two different fluoroquinolones. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(4):315-6.
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365540410019390>
- (18) Liang VY, Ghearing GR, Zivković SA. Carpal tunnel syndrome after ciprofloxacin-induced tendinitis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2010 Mar;11(3):165-6.
https://journals.lww.com/jcnmd/Citation/2010/03000/Carpal_Tunnel_Syndrome_After_Ciprofloxacin_Induced.12.aspx
- (19) Berger I, Goodwin I, Buncke GM. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy of the Hand and Wrist: A Systematic Review and Case Report. *Hand (NY)*. 2017 Sep; 12(5): NP121-6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5684946/pdf/10.1177_1558944717701237.pdf
- (20) Smith JD, Irwin RW, Wolff ET. Two Unique Cases of Ciprofloxacin-Associated Avulsion of Ligament and Tendon. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018 May;97(5):e33-6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28857901>
- (21) Schwald N, Debray-Meignan S. Suspected role of ofloxacin in a case of arthralgia, myalgia, and multiple tendinopathy. *Rev Rhum Engl Ed*. 1999 Jul-Sep;66(7-9):419-21.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10526383>
- (22) Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Diplopia and fluoroquinolones. *Ophthalmology*. 2009 Sep;116(9):1814-7.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642009006551>
- (23) Alhabshan RN, Mansour TN. Association between oral fluoroquinolone use and lateral canthal tendon rupture: case report. *Orbit*. 2018 Oct;37(5):358-60.
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01676830.2017.1423357?journalCode=iorb20>
- (24) Untypische Tendopathien unter Gyrasehemmern. a-t 2012; 43: 63.
https://www.arznei-telegramm.de/html/2012_07/1207063_01.html
- (25) Shimatsu K, Subramaniam S, Sim H, Aronowitz P. Ciprofloxacin-induced tendinopathy of the gluteal tendons. *J Gen Intern Med*. 2014;29:1559-62.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4238198/>
- (26) Goyal H, Dennehy J, Barker J, Singla U. Achilles is not alone!!! Ciprofloxacin induced tendinopathy of gluteal tendons. *QJM*. 2016 Apr;109(4):275-6. doi: 10.1093/qjmed/hcv203. Epub 2015 Nov 4.
<https://academic.oup.com/qjmed/article/109/4/275/1752888>
- (27) Ganske CM, Horning KK. Levofloxacin-induced tendinopathy of the hip. *Ann Pharmacother*. 2012 May;46(5):e13.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22535840>
- (28) Smith N, Fackrell R, Henderson E. Ciprofloxacin-associated bilateral iliopsoas tendon rupture: a case report. *Age Ageing*. 2016 Sep;45(5):737-8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27220702>
- (29) Mouzopoulos G, Stamatakis M, Vasiliadis G, Skandalakis P. Rupture of adductor longus tendon due to ciprofloxacin. *Acta Orthop Belg*. 2005 Dec;71(6):743-5.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16459870>
- (30) Karistinos A, Paulos LE. "Ciprofloxacin-induced" bilateral rectus femoris tendon rupture. *Clin J Sport Med*. 2007 Sep;17(5):406-7.
https://journals.lww.com/cjsportsmed/Citation/2007/09000/Ciprofloxacin_Induced_Bilateral_Rectus_Femoris.14.aspx
- (31) „Fig. 8. Fluoroquinolone-induced quadriceps tendinosis. A 24-year-old woman on antibiotics presented with new anterior knee pain after taking fluoroquinolones. Sagittal PD (A) and T2FS (B) MR imaging show thickening and blurring of the fat planes of the quadriceps insertion on the patella (arrows). Note the mild edema in the quadriceps fat pad (arrowhead).“, in: David KW (Hg.). *MRI of the Knee*, An Issue of Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America, Vol. 22-4. New York 2014, S. 605.

- (32) Glick R, Epstein DS, Aponso DT. Spontaneous bilateral quadriceps tendon rupture associated with norfloxacin. *Intern Med J*. 2015 Dec;45(12):1313-5.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imj.12934>
- (33) Saint F, Gueguen G, Biserte J, Fontaine C, Mazeman E. Rupture of the patellar ligament one month after treatment with fluoroquinolone. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2000 Sep;86(5):495-7.
<https://www.em-consulte.com/en/article/141032>
- (34) Stinner DJ, Orr JD, Hsu JR. Fluoroquinolone-associated bilateral patellar tendon rupture: a case report and review of the literature. *Mil Med*. 2010 Jun;175(6):457-9.
<https://academic.oup.com/milmed/article-pdf/175/6/457/21869080/milmed-d-09-00142.pdf>
- (35) Rosa B, Campos P, Barros A, et al. Spontaneous bilateral patellar tendon rupture: case report and review of fluoroquinolone-induced tendinopathy. *Clin Case Rep*. 2016 Jul; 4(7): 678–681.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4929805/>
- (36) Benizeau I, Cambon-Michot C, Daragon A, et al. Tendinitis of the tibialis anterior with histologic documentation in a patient under fluoroquinolone therapy. *Rev Rhum Engl Ed*. 1997 Jun;64(6):432-3.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9513620>
- (37) Kosucu P, Köktener A, Şahin G, Erden I. Rupture of anterior tibial tendon associated with ciprofloxacin therapy. *Eur J Rad Ext*. 2003 Oct;48(1):31-4.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1571467503000956>
- (38) Savastano S, Borgo DD, Trupiani S, et al. Peroneus quartus tendon and complete rupture of peroneus brevis tendon. CASE 11588, Published on 10.07.2014.
<https://www.eurorad.org/case/11588>
- (39) Beyer J, Schellong S. Bilateral plantar tendinitis during levofloxacin therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 May; 61(5): 609.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1885058/>
- (40) Kayabas U, Yetkin F, Firat AK, Ozcan H, Bayindir Y. Ciprofloxacin-induced urticaria and tenosynovitis: a case report. *Chemotherapy*. 2008;54(4):288-90.
<https://www.semanticscholar.org/paper/Ciprofloxacin-induced-urticaria-and-tenosynovitis%3A-Kayaba%C5%9F-Yetkin/3f85b0148fb8a1c68500403316d414c0f815e6f9>
- (41) DeWolf MC, Warhold LG. Ciprofloxacin-Induced Extensor Tendon Rupture in the Hand: A Case Report. *JBJS Case Connect*. 2015 Apr 8;5(2):e301-e304.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29252438>
- (42) Lara RH, Wainstein EG, Guzmán LB. Tenosynovitis por ciprofloxacino caso clinic. *Rev Med Chile*. 1994;122:932-4.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7761724>
- (43) Gillet P, Hestin D, Renoult E, Netter P, Kessler M. Fluoroquinolone-induced tenosynovitis of the wrist mimicking de Quervain's disease. *Br J Rheumatol*. 1995 Jun;34(6):583-4.
<https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/34/6/583/1774680?redirectedFrom=fulltext>
- (44) Cheng JZ, Sodhi M, Etminan M, Carleton BC. Fluoroquinolone Use and Risk of Carpal Tunnel Syndrome: A Pharmacoepidemiologic Study. *Clin Infect Dis*. 2017 Aug 15;65(4):684-6.
<https://academic.oup.com/cid/article-pdf/65/4/684/19378741/cix362.pdf>
- (45) Freiss S, Lecocq J, Isner ME, Vautravers P. Frozen shoulder and fluoroquinones. Two case reports. *Joint Bone Spine*. 2000;67(3):245-9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10875328>
- (46) Grandvuillemin A, Contant E, Fedrizzi S, Gras V, Dautriche A. Tendinopathy after ofloxacin ear drops. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Nov;71(11):1407-8.
https://www.researchgate.net/publication/281083683_Tendinopathy_after_ofloxacin_ear_drops
- (47) Gladue H, Kaplan MJ. Achilles tendinopathy after treatment with ophthalmic moxifloxacin. *J Rheumatol*. 2013 Jan;40(1):104-5.
https://www.researchgate.net/publication/234031592_Achilles_Tendinopathy_After_Treatment_with_Ophthalmic_Moxifloxacin
- (48) López Pardo P, Jiménez Rojas C, Gambini Muro G, Vázquez Camacho M. Levofloxacin-associated bilateral Achilles' tendon rupture, in patient with two secondary hip fractures. *Europ Ger Med* 2016 Dec;7 (6):581-3.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878764916300249>
- (49) Gambini Muro G, Vázquez Camacho M, Jiménez Rojas C. Bilateral Achilles' tendons rupture associated to levofloxacin. *Europ Ger Med* 2013 Sep; 4(Suppl1):S55.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878764913002970>

(50) Sanchez Munoz LA, Sanjuan Portugal FJ, Naya Machado J, Castiella Herrero J. Levofloxacin y rotura bilateral del tendón de Aquiles con evolución fatal. An Med Interna (Madrid). 2006;23:102.
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000200019

(51) Kim GK. The Risk of Fluoroquinolone-induced Tendinopathy and Tendon Rupture: What Does The Clinician Need To Know?. J Clin Aesthet Dermatol. 2010;3(4):49–54.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2921747/pdf/jcad_3_4_49.pdf