

Die „Gefloxten“

Wie Patienten, die keine Hilfe finden, sich selbst helfen

Von Rika Rausch | Das sollte man Patienten bei der Abgabe von Fluorchinolonen mindestens mit auf den Weg geben: die Tabletten immer zur gleichen Zeit einnehmen, Abstand halten zu Eisen- und Magnesium-Präparaten und direkte Sonnenexposition vermeiden. Und wie sieht es damit aus: Es besteht ein Risiko, das restliche Leben auf einen Rollstuhl angewiesen zu sein? Genau diese Aufklärung fordern Mitglieder einer Selbsthilfegruppe, die seit der Behandlung mit Fluorchinolonen dauerhaft unter Schmerzen und zentralnervösen Störungen leiden. Sie warnen: Bereits eine Tablette kann genügen, um den Anwender nachhaltig zu schädigen. Andere Patienten werden dagegen mehrfach „gefloxt“, bevor sie Symptome zeigen. Ihre Schicksale sind zu selten, um sich im wahren Leben zu begegnen. So verbündet man sich im Internet im Kampf gegen Ciprofloxacin und Co.

„Deine Frau leidet nach Anwendung von Ciprofloxacin an Sensibilitätsstörungen, Stecknadeln unter der Haut. Zudem sind motorische Nerven geschädigt. Die korrekten Diagnosen hätten daher lauten müssen: 1. Ciprofloxacin induzierte Sensibilitätsstörungen (Parästhesie), ICD-10-GM-2017 R20; 2. Ciprofloxacin induzierte Polyneuropathie, ICD-10-GM-2017 G62.0. Die Antidepressiva sollten abgesetzt werden, eine Depression ist hier sicher nicht die Ursache.“

„Keltican® forte ist ein sinnvolles Präparat, das die Reparaturvorgänge geschädigter Nerven unterstützen kann. Auch organisch gebundenes Magnesium, in Form von Magnesiumcitrat ist sinnvoll, um den Muskelzuckungen, Muskelschmerzen und Muskelverspannungen entgegenzuwirken.“



Beide Ratschläge stammen aus einem Internet-Forum. Die Menschen, die sich dort virtuell regelmäßig treffen, haben eines gemeinsam: Sie haben schlechte Erfahrungen mit Antibiotika aus der Klasse der Fluorchinolone gemacht, leiden seit der Einnahme unter wiederkehrenden oder dauerhaften Körperschäden. Oder wie sie es nennen: Sie wurden gefloxt.

Einer von ihnen ist Christian P. Wegen einer Atemwegsinfektion mit dem Erreger *Pseudomonas aeruginosa* wurde ihm im August 2014 Ciprofloxacin verordnet. Laut Antibiotogramm war es das einzige sensible Antibiotikum, das oral verabreicht werden konnte. „Die intravenöse Gabe von Ceftazidim, Tobramycin oder Gentamicin wären Alternativen gewesen, wobei mir Ersteres am liebsten gewesen wäre.“ Christian P. klingt fachmännisch, eine medizinische Ausbildung hat er aber nicht. Eineinhalb Monate später wird das Bakterium wiederholt bei ihm nachgewiesen – dieses Mal massenhaft – und eine zweite Behandlung mit Ciprofloxacin in die Wege geleitet.

Heute ist Christian P. 41 Jahre alt und arbeitsunfähig. Für ihn besteht kein Zweifel, dass das Antibiotikum die Ursache seiner Beschwerden ist.

Selbst ist der Patient

„Die Symptome waren zunächst harmlos, sodass ich sie anfänglich nicht mit der Einnahme des Antibiotikums in Verbindung brachte“. Missempfindungen und Schmerzen schiebt Christian P. auf zu viel Stress. Seine Arbeit bei einem IT-Unternehmen fällt ihm jedoch zunehmend schwer, er ist unauf-

merksamer als sonst und schnell gereizt. Extreme Schmerzen in den Unterarmen bei der Benutzung der PC-Tastatur und Muskelkrämpfe in Armen, Beinen und Nacken lassen ihn schließlich ärztliche Hilfe aufsuchen. Die Verdachtsdiagnosen reichen von Arthrose über Borreliose bis hin zu Fibromyalgie. Es folgen über 50 Krankenhaustage, darunter auch ein Aufenthalt in einer offenen Psychiatrie. „Da die Ärzte keine Ursache für die Schmerzen finden konnten, schoben sie alles auf die Psyche.“ Im April 2015 wird eine Nephritis diagnostiziert. „Auch eine Nebenwirkung von Cipro.“

Im Nachhinein fügen sich für Christian P. alle Beschwerden wie ein Puzzle zusammen. Die Idee, dass Ciprofloxacin hinter all dem stecken könnte, kam ihm bei einer Internet-Recherche. Seine Leiden lesen sich wie die Auflistung der Nebenwirkungen in der Gebrauchsanweisung: Missempfindungen, Hautausschlag, Schmerzen an Sehnen und Gelenken, motorische Schwierigkeiten, viermaliger Hörsturz, extreme Muskelschwäche, Gangunsicherheit, Sehstörungen, Suizidgedanken. Er trifft in Foren auf andere Betroffene, die Ähnliches durchlebt haben – für ihn genug Argumente, um seine Verdachtsdiagnose zu beweisen.

Nachdem er für das unbekannte Leiden einen plausiblen Grund gefunden hat, erhofft er sich medizinische Hilfe, um wieder auf die Beine zu kommen. Bei den Ärzten, die er konsultiert, stößt er jedoch auf taube Ohren. „Egal, wo man hingeh: Nebenwirkungen von Arzneimitteln kommen bei keinem Arzt gut an. Je nachdem, wie ruhig oder unruhig man sich dann verhält, wird man schnell als Psycho abgestempelt.“ Christian P. gibt selbst zu, dass die Psyche eine große Rolle spielt. „Flox hat mein Leben komplett verändert, man fällt in ein tiefes Loch. Die erste Einnahme ist nun drei Jahre her. Längere Strecken laufen geht gar nicht mehr. Meine Muskeln verkrampfen sich bei alltäglichen Dingen wie Gemüseschneiden. Die Wohnung putze ich in Etappen. Ein Überpowern rächt sich sofort, der Körper ist danach mehrere Tage nicht zu gebrauchen.“

Keine Arbeit, keine Freizeitaktivitäten am Wochenende – unter diesen Umständen fällt es schwer, soziale Kontakte aufrechtzuerhalten. „Ab und zu besuchen mich Freunde, das ist eine willkommene Ablenkung. Es besteht ein sehr guter Kontakt zur übrigen Familie, und man unterstützt mich, wo man kann und es angebracht ist.“ Allerdings musste Christian P. seine Familie erst mit You-tube-Videos von anderen Betroffenen davon überzeugen, dass seine Beschwerden nicht eingebildet sind. „Ich kann mich glücklich schätzen, dass man mir relativ frühzeitig geglaubt hat, was dieses Medikament angeht. Anderen Floxis fehlt diese Unterstützung.“



L.DE.MKT.CC.08.2017.1975

Bei REIZHUSTEN Phytohustil®!

**SOFORT
WIRKSAM!**



Phytohustil®
Die pflanzliche Soforthilfe

MIT GROßER
TV
KAMPAGNE

- ✓ Direkt an der Schleimhaut wirksam
- ✓ Befreit von schmerzhaften Hustenattacken
- ✓ Mit der starken Heilkraft der Eibischwurzel, die **entzündungshemmende Eigenschaften** hat
- ✓ Ohne zentrale Nebenwirkungen im Gegensatz zu Reizhustenmitteln mit Dextromethorphan bzw. Pentoxyverin
- ✓ Sehr gut verträglich und für Vegetarier geeignet



Online-Schulung: Jetzt mitmachen & profitieren!
www.schulung.bayer.de

* Phytohustil®: Zur Linderung von Schleimhautreizungen im Mund- und Rachenraum und damit verbundenem trockenem Reizhusten.

Phytohustil® Hustenreizstiller Sirup. Wirkstoff: Eibischwurzel-Auszug. **Zusammensetzung:** 100 g (entsprechend 76,44 ml) Sirup zum Einnehmen enthalten folgenden Wirkstoff: Auszug aus Eibischwurzel (1 : 19,5-23,5) 35,61 g (Auszugsmittel: Gereinigtes Wasser). Sonstige Bestandteile: Ethanol 90 Vol.-% (V/V), Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), Saccharose (Saccharose). **Anwendungsgebiete:** Bei Schleimhautreizungen im Mund- und Rachenraum und damit verbundener trockener Reizhusten. Bei Beschwerden, die länger als drei Tage anhalten oder periodisch wiederkehren, sowie bei Fieber sollte ein Arzt aufgesucht werden. **Gegenanzeigen:** Nicht einnehmen bei Überempfindlichkeit gegen Eibischwurzel, Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat sowie einen der sonstigen Bestandteile. Nicht einnehmen bei einer seltenen erblichen Fructose-Unverträglichkeit, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einem Saccharase-Isomaltase-Mangel. **Nebenwirkungen:** Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen. Des Weiteren können Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit sowie Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Juckreiz, Dermatitis auftreten. **Warnhinweise:** Das Arzneimittel enthält 1,1 Vol.-% Alkohol. Das Arzneimittel enthält Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat; Packungsbeilage beachten! Das Arzneimittel enthält Saccharose (Zucker); Packungsbeilage beachten! **Stand der Information:** 05/2017. **Phytohustil® Hustenreizstiller Pastillen.** Wirkstoff: Eibischwurzel-Trockenextrakt. **Zusammensetzung:** 1 Pastille enthält folgenden Wirkstoff: Trockenextrakt aus Eibischwurzel (3 - 9 : 1) 160,0 mg. Auszugsmittel: Wasser. Die sonstigen Bestandteile sind: Arabisches Gummi, gebleichtes Wachs, gereinigtes Wasser, mittelkettige Triglyceride, Maltitol-Lösung, schwarzes Johannisbeearoma, Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend), Citronensäure. **Anwendungsgebiet:** Traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Linderung von Schleimhautreizungen im Mund- und Rachenraum und damit verbundenem trockenem Reizhusten; ausschließlich auf Grund langjähriger Anwendung für das Anwendungsgebiet registriert und zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren bestimmt. Bei fortdauernden Krankheitssymptomen oder beim Auftreten anderer als der in der Packungsbeilage erwähnten Nebenwirkungen sollte der Anwender einen Arzt oder eine andere in einem Heilberuf tätige qualifizierte Person konsultieren. **Gegenanzeigen:** Nicht anzuwenden bei Allergie gegenüber Eibischwurzel-Trockenextrakt oder einem der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Überempfindlichkeitsreaktionen. Die Häufigkeit ist nicht bekannt. Treten diese Symptome im Verlauf der Behandlung auf, sollte das Arzneimittel abgesetzt und ein Arzt informiert werden. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion dürfen die Pastillen nicht nochmals eingenommen werden. **Warnhinweise:** Das Arzneimittel enthält Maltitol-Lösung und Sorbitol-Lösung; Packungsbeilage beachten! **Stand der Information:** 04/2017.

Bayer Vital GmbH, Kaiser-Wilhelm-Allee 70, 51373 Leverkusen, Deutschland.



Was ist FQAD?

Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat dem Beschwerdebild von dauerhaften körperlichen Einschränkungen infolge einer Behandlung mit Fluorchinolonen einen Namen gegeben: Fluoroquinolone-Associated Disability (FQAD). Der Begriff tritt erstmals im November 2015 in einem Review auf, in dem Sicherheitsmeldungen im Zusammenhang mit Fluorchinolonen aus dem Adverse Event Reporting System (FAERS) ausgewertet werden. Demnach betrifft FQAD „Patienten, die zuvor gesund waren und denen ein oral anzuwendendes Antibiotikum aus der Klasse der Fluorchinolone zur Behandlung von unkomplizierter Sinusitis, Bronchitis oder Harnwegsinfektion verordnet wurde“. Nach Einnahme von Moxifloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin und Gemifloxacin (in Deutschland nicht mehr im Handel) wurden deutlich häufiger körperliche Behinderungen gemeldet als unter anderen Antibiotika. Folgende unerwünschte Wirkungen wurden dokumentiert: Tendinitis, Sehnenrupturen, zentralnervöse Störungen, periphere Neuropathie, Verschlechterung einer bestehenden Myasthenia gravis, QT-Zeit-Verlängerung, Phototoxizität, Überempfindlichkeit, Arthritis, kognitive Dysfunktion („brain fog“) und Angststörungen. Die FDA stellt jedoch klar, dass FQAD keine Diagnose ist, sondern ein Cluster von Symptomen, das nach der Einnahme von Chinolonen beobachtet wurde.



Einzelschicksale mit vielen Parallelen

Verständnis und Zuspruch findet er aber vor allem in einer Selbsthilfegruppe – im Fluorchinolone-Forum. Für Christian P. ist das „kein Ort zum Heulen“, sondern eine Anlaufstelle für Geschädigte, die fundierte Informationen und den Austausch mit Betroffenen suchen. Mittlerweile sind mehr als 400 Nutzer registriert. Als Gast kann man die Chats verfolgen, aber nicht kommentieren. Beim Lesen wird schnell klar, dass die „Geflochten“ das Vertrauen in die Medizin verloren haben. Sie berichten über körperliche Einschränkungen, die ein normales Leben unmöglich machen. Sie verteuflern Fluorchinolone, nennen sie „Rattengift“ und wünschten sich, sie hätten vorher gewusst, was sie da einnahmen. Sie erzählen von Odysseen auf der Suche nach einem Arzt und sind am Ende frustriert, keine Anerkennung zu erfahren. Eine Userin berichtet von der Zwangseinweisung in eine geschlossene Psychiatrie.

Hilfe finden sie scheinbar nur unter ihresgleichen. „Flox-Anfänger“ werden in der Selbsthilfegruppe mit offenen Armen empfangen und finden hier Erste-Hilfe-Maßnahmen, zwar nicht evidenzbasierter, aber empirischer Natur: „Salz und Zahnpasta ohne Fluorid kaufen“, „Magnesium-Vollbäder“, „Heilfasten“. Man spekuliert über „Flox-Theorien“, um eine Antwort auf die Frage zu finden, warum das Antibiotikum so schwere Schäden anrichten konnte. Es liegt auch ein Hauch Verschwörungstheorie in der Luft: Die Tatsache, dass der britische Nachrichtendienstler Alexander Litwinenko nach der Polonium-Attacke von den Ärzten Ciprofloxacin bekam, ist sehr „interessant“...

Für den Gang zum Arzt werden „Geflochte“ mit den nötigen medizinischen Fachbegriffen gewappnet: idiosynkratisch („nicht vorhersehbar“), iatrogen („vom Arzt verursacht“), akzidentell („zufällig auftretend“) und exogen toxisch („von außen zugeführt, giftig“). Zudem werden Vorschläge gemacht, welche ICD-10-Schlüssel bei der Diagnose eines „Fluorchinolone-induzierten Körperschadens“ infrage kommen. Für den Fall, dass es unvermeidbar sein sollte, eine Behandlung mit Fluorchinolonen abzulehnen, wurde ein Schutzkonzept erarbeitet. Man ist um Wissenschaftlichkeit bemüht, erkennt aber schnell den medizinischen Laien. Es wird beispielsweise dazu geraten, exakt zwei Stunden vor der Fluorchinolone-Einnahme Magnesium zuzuführen. Als Quelle wird die Gebrauchsanweisung von Levaquin, einem US-amerikanischen Fertigarzneimittel mit Levofloxacin, angegeben. Mediziner und Pharmazeuten wissen, dass sich diese Angabe ausschließlich auf das Interaktionspotenzial bezieht: Die Wirkung von Levofloxacin wird durch die gleichzeitige Einnahme von zweiwertigen Kationen maßgeblich herabgesetzt, die Bioverfügbarkeit ist möglicherweise nicht ausreichend, um Bakterien zu töten. Spätestens hier wird deutlich, dass „Geflochte“ fachmännische Unterstützung seitens Arzt und Apotheker brauchen – und auch wollen.

Mediales Interesse und große Pläne

Doch die Erfahrung hat sie gelehrt, dass sie sich dafür erst Gehör verschaffen müssen. Der Besucherrekord im Forum wurde am 1. November 2017 um 22:41 Uhr verzeichnet – kurz nach einem Beitrag über Ciprofloxacin in den Tages-themen. Die Protagonistin nahm das Antibiotikum zunächst gegen eine Harnwegsinfektion ein, dann gegen eine Sinusitis. Seit anderthalb Jahren leidet sie an Erschöpfung, Schwindel und Schmerzen, hat mehrere Klinikaufenthalte hinter sich und ist arbeitsunfähig. Christian P. steht mit der 35-Jährigen im persönlichen Kontakt und berichtet, dass es ihr nach einer Operation mittlerweile wieder deutlich schlechter geht. Sie wünscht sich, dass ihr TV-Auftritt hilft, andere Menschen zu warnen und vor diesem Schicksal zu bewahren.

Auch andere „Geflochte“ gehen an die Presse: Dr. Sven Forstmann war im Mai in der Sendung „kontrovers“ zu sehen. Er hat zwei Petitionen gestartet: eine an den Bundestag und eine an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Im Namen der Betroffenen fordert er eine bessere Aufklärung der Patienten und einen deutlich sichtbaren Warnhinweis über potenziell permanente Nebenwirkungen, eine restriktivere Verordnung von Fluorchinolonen bei banalen Erkrankungen, die Bereitstellung von finanziellen Mitteln zur Erforschung von Behandlungsmöglichkeiten und die Anerkennung eines eigenständigen Krankheitsbildes.

Die USA fungiert dabei als Vorbild: Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hatte bereits 2016 in einer groß angelegten Kampagne vor unter Umständen dauerhaften Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit der systemischen

Anwendung von Fluorchinolonen gewarnt. In den Produktinformationen prangt eine sogenannte Black-Box-Warnung. Die FDA war es auch, die dem Kind erstmals einen Namen gab: Fluoroquinolone-Associated Disability, kurz FQAD (siehe Kasten). Der Begriff wurde 2015 im Rahmen eines Reviews von Fluorchinolon-Sicherheitsmeldungen im Adverse Event Reporting System (FAERS) gebraucht.

Einige Mitglieder des deutschen Fluorchinolon-Forums, darunter auch Christian P., engagieren sich dafür, eine Änderung des ICD-10-Codes in Deutschland zu erwirken. Arzneimittel-induzierte Körperschäden sollen durch eine zusätzliche Schlüsselnummer codiert werden. „Dies ist uns wichtig, damit unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln dokumentiert werden, wo sie relevant sind, nämlich beispielsweise in der Krankenakte, der Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung und in Gutachten von Krankenkassen und Rententrägern.“ Die meisten „Geflochten“ stehen vor dem Problem, dass eine Erwerbsminderungsrente nicht anerkannt wird. Durch eine gezielte Diagnose, die sie vom Verdacht der Hypochondrie freispricht, erhoffen sie sich finanzielle Rückendeckung. Die Petition an das BfArM haben mittlerweile mehr als 4800 Personen unterzeichnet. Der öffentliche Druck wächst. Ziel sind 10.000 Unterschriften, eine Deadline gibt es nicht. Das Knacken der 5000er-Marke wird zur Motivation in einem Zeitstrahl angezeigt. „Nur Einheit macht stark“ schreibt eine Unterzeichnerin.

Dass man sich auf europäischer Ebene in einem Risikobewertungsverfahren speziell mit potenziellen Langzeitfolgen von Fluorchinolonen beschäftigt, zeigt, dass das Problem in den verantwortlichen Köpfen angekommen ist und „Geflochte“ wie Christian P. wohl tatsächlich keinem Geist hinterherjagen. Welchen Anteil daran dem Engagement der Selbsthilfegruppe und ihrer Medienpräsenz geschuldet ist, lässt sich nicht sagen. Der entscheidende Impuls für das europäische Verfahren kam jedenfalls aus Deutschland. Mehr dazu lesen Sie im nachfolgenden Artikel „Stimmt die Nutzen-Risiko-Bilanz noch?“. |

Quelle

Fluorchinolon-Forum, <https://fluorchinolone-forum.de/>

Ciprofloxacin - eine unterschätzte Gefahr. TV-Beitrag der Sendung „Tagesthemen“ auf ARD vom 02.11.2017

Gefährliche Fluorchinolone: Langzeitschäden durch Antibiotika. TV-Beitrag der Sendung „kontrovers“ auf BR vom 10.05.2017

Warnung und eingeschränkter Einsatz für Fluorchinolon-Antibiotika, Petition unter <https://weact.campact.de/petitions/warnung-und-eingeschränkter-einsatz-fur-chinolone-antibiotika>

The Benefits and Risks of Systemic Fluoroquinolone Antibacterial Drugs. FDA Briefing Document vom 05.11.2015

Importe
immer von ...

Starke Originale als günstiger Import? *Na sicher!*

Marken-Arzneimittel genießen bei Ihren Kunden immer noch das höchste Ansehen. Umso besser, wenn Sie diese zu einem günstigeren Preis einkaufen können.

Orifarm, Ihr Partner für Importarzneimittel, bietet Ihnen dafür das passende Sortiment an. Darunter zahlreiche **Rabattvertragsartikel** und **Betäubungsmittel**. Entlasten Sie gemeinsam mit Orifarm das deutsche Gesundheitssystem – damit Therapien in Zukunft bezahlbar bleiben.

Importarzneimittel von ORIFARM? Na sicher!

Überzeugen Sie sich von unseren Leistungen:

- Top-Verfügbarkeit
- Einfache und kulant Retourenregelung
- Lieferung am nächsten Werktag
bei Bestellung bis 18.00 Uhr

Weitere Informationen zum aktuellen Angebot:

www.orifarm.de/na-sicher

Jetzt bestellen und sicher profitieren:

per Telefon: 0800 7077-000

**ORIFARM –
ganz das Original!**

 **ORIFARM**

Stimmt die Nutzen-Risiko-Bilanz noch?

Fluorchinolone unter kritischer Beobachtung

rr | Fluorchinolone bilden unter Antibiotika die viertstärkste Verordnungsgruppe nach Betalactamen, Makroliden und Tetracyclinen. Nicht zuletzt haben sie diese Spitzenposition ihrem breiten Wirkungsspektrum und ihrer günstigen Pharmakokinetik zu verdanken. Doch ihr Ansehen hat in den vergangenen Jahren gelitten: Marktrücknahmen, Rote-Hand-Briefe, Indikationseinschränkungen bis zum Status eines Reserveantibiotikums. Nun wird auf europäischer Ebene darüber entschieden, ob ihr Nutzen noch im Verhältnis zu ihren Risiken steht. So viel ist sicher: Ohne Fluorchinolone wird es nicht gehen.

Fluorchinolone sind antimikrobielle Wirkstoffe, deren Wirkung auf Hemmung der bakteriellen Topoisomerasen basiert. Ältere Vertreter dieser Klasse hemmen vornehmlich die Topoisomerase II, die Gyrase, und verhindern dadurch die starke Verdrillung der Bakterien-DNA (Supercoiling), die nötig ist, damit der 1 Millimeter lange DNA-Strang in die 1 Mikrometer große Bakterienzelle passt. Eine korrekte Replikation der Bakterien-DNA wird somit unmöglich. Zunächst wird die Zellteilung gestoppt (bakteriostatische Wirkung), in der Folge sterben die Bakterien ab (bakterizide Wirkung). Neuere Fluorchinolone blockieren zudem die Topoisomerase IV, deren Aufgabe es ist, nach der DNA-Replikation die zwei doppelsträngigen DNA-Ringe, die zu diesem Zeitpunkt noch ineinander verkettet sind, voneinander zu lösen.

Zweifelloser Nutzen

Der Wirkmechanismus der Fluorchinolone unterscheidet sich grundsätzlich von anderen Antibiotika, weshalb kaum Kreuzreaktionen z.B. mit Aminoglykosiden, Beta-Lactamen oder Makroliden auftreten. Fluorchinolone

zeichnen sich insgesamt durch ein breites Wirkspektrum gegenüber den meisten gramnegativen und grampositiven Bakterien aus. Eine Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie teilte 1998 die bekannten Fluorchinolone in vier Gruppen ein: Je höher die Gruppe, desto größer das antibakterielle Spektrum – teilweise jedoch auf Kosten der Wirksamkeit gegen gramnegative Keime.

- Gruppe I: Orale Fluorchinolone mit Indikation Harnwegsinfekt (z. B. Norfloxacin)
- Gruppe II: Systemisch anwendbare Fluorchinolone mit breiter Indikation (z. B. Ciprofloxacin, Ofloxacin)
- Gruppe III: Fluorchinolone mit verbesserter Wirksamkeit gegen grampositive und atypische Erreger (z. B. Levofloxacin)
- Gruppe IV: Fluorchinolone mit verbesserter Wirksamkeit gegen grampositive und atypische Erreger sowie gegen Anaerobier (z. B. Moxifloxacin)

Levofloxacin ist das pharmakologisch aktive S-Enantiomer von Ofloxacin: Die antibakterielle Wirksamkeit des Enantiomers ist bei empfindlichen Erregern etwa 100-fach höher und bei unempfindlichen Keimen häufig noch 10-fach höher als beim Racemat. Ofloxacin gilt als überholt, da bei gleicher Effektivität theoretisch eine doppelt so hohe Dosierung notwendig wäre im Vergleich zu Levofloxacin, die zudem mehr Nebenwirkungen bereithält. Auch Norfloxacin wird immer seltener verordnet.

Die Top 3 der Fluorchinolone, gemessen anhand der im Jahr 2016 verordneten Tagesdosen (DDD), sind heute:

- 1. Ciprofloxacin (18,9 Mio.)
- 2. Levofloxacin (7,5 Mio.) und
- 3. Moxifloxacin (3,0 Mio.).

Alle drei Fluorchinolone zeichnen sich durch eine gute perorale Bioverfügbarkeit und eine sehr gute Gewebegängigkeit aus. Nach oraler Gabe werden

sie schnell und fast vollständig resorbiert, was ihre Anwendung im ambulanten Bereich erleichtert.

Ciprofloxacin wird zweimal täglich in einer Dosierung von 250 bis 750 mg eingenommen und hat von den drei genannten Fluorchinolonen noch das breiteste in der Fachinformation verankerte Anwendungsgebiet, darunter untere Atemwegsinfektionen verursacht durch gramnegative Bakterien, chronische eitrige Otitis media und Infektionen des Genitaltraktes. Wenn notwendig, kann es auch zur Behandlung von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden. In diesem Fall wird entsprechend des Körpergewichts dosiert. Bei Levofloxacin (250 bis 500 mg) und Moxifloxacin (400 mg) genügt in der Regel die einmal tägliche Anwendung. Während bei Levofloxacin die Nierenfunktion berücksichtigt werden muss, ist im Fall von Moxifloxacin bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Dialysepatienten, d. h. bei Hämodialyse oder kontinuierlich ambulanter Peritonealdialyse, keine Anpassung der Dosierung erforderlich, ebenso wenig bei älteren Patienten oder Patienten mit niedrigem Körpergewicht. Beide Arzneimittel sind bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase kontraindiziert.

Risiken lassen zweifeln

Es gab Zeiten, da war die Familie der Fluorchinolone in Deutschland noch um einige Mitglieder größer. Doch wegen toxischer Komplikationen bzw. Unverträglichkeiten – teilweise mit Todesfolge – verschwanden sie nach und nach wieder vom Markt. Zu den prominentesten Vertretern zählt Grepafloxacin, das bereits 1989 vom Pharmaunternehmen Warner-Lambert (heute Pfizer) patentiert und 1997 zugelassen wurde. Nachdem bei →



© DAZ/Hammehle

Auswahl an Ereignissen aus dem „Leben“ von antibakteriell wirksamen Fluorchinolonen. AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; FDA: Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelbehörde)

einigen Patienten das QT-Syndrom auftrat und sieben Todesfälle mit der Einnahme des Arzneistoffs im Zusammenhang gebracht wurden, nahm es der Hersteller Ende Oktober 1999 weltweit vom Markt. Das gleiche Schicksal ereilte Sparfloxacin, das gerade einmal vier Jahre am deutschen Markt bestand.

Auch Trovafloxacin wurde nicht alt, allerdings waren hier nicht die kardiotoxischen Nebenwirkungen ausschlaggebend, sondern über 150 Fälle von schweren Leberschäden, darunter akutes Leberversagen mit Notwendigkeit der Lebertransplantation oder Todesfolge. Der Hersteller Pfizer hatte den Zulassungsbehörden zunächst noch Indikationseinschränkungen auf wenige lebensbedrohliche Infektionen

weit fortlaufend überwacht. Als Ergebnis dieser Bewertungen sind die Texte der Produktinformationen in der Vergangenheit mehrfach um sicherheitsrelevante Informationen ergänzt worden. Eine Auswahl von Ereignissen zeigt die Abbildung von Seite 39.

Man geht heute davon aus, dass bei etwa 4 bis 10% der mit Fluorchinolonen behandelten Patienten unerwünschte Wirkungen auftreten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit und Diarrhö, und zentralnervöse Effekte. In seltenen Fällen treten psychische Störungen mit Suizidalität (auch nach einmaliger Gabe), Blutzuckerdekomensation eingestellter Diabetiker und Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes

auf. Vertreter der Gruppen III und IV können das QT-Intervall im Elektrokardiogramm (EKG) verlängern und so das QT-Syndrom mit ventrikulären Arrhythmien auslösen.

Dass Fluorchinolone Sehenschäden in Form von Entzündungen und Rupturen verursachen können, war

bereits seit Mitte der 90er-Jahre bekannt. Im Jahr 2001 informierte die Firma Aventis alle deutschen Ärzte über einen unerwarteten Anstieg von Fallberichten in Frankreich - nicht aber in Deutschland. Jedoch konnte die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) diese Entwicklung mit Daten aus den Spontanerfassungssystemen auch hierzulande beobachten. Es handelte sich dabei fast ausschließlich um Entzündungen und Rupturen der Achillessehne.

67,7% der Meldungen betrafen zu diesem Zeitpunkt Patienten über 60 Jahre. Man beobachtete, dass Tendinitis und Ruptur beidseitig auftreten können, dass die Beschwerden bereits innerhalb der ersten Stunden nach Beginn der Einnahme, aber auch erst mit einer Latenz von mehr als vier Wochen nach Therapieende auftreten können und dass es auch ohne Prodro-

malzeichen zur Ruptur kommen kann. Systemisch oder inhalativ verabreichte Glucocorticoide in der Komedikation identifizierte man als unabhängigen Risikofaktor für Sehenschäden. Die Schlussfolgerung der AkdÄ vor nunmehr 16 Jahren lautete: „Obwohl nicht häufig, hat diese unerwünschte Wirkung doch im Einzelfall für den Patienten schwerwiegende medizinische und soziale Konsequenzen, letztere bedingt durch den vorübergehenden oder dauerhaften Verlust der selbstständigen Versorgung.“

Das erhöhte Risiko für Tendopathien wird als Klasseneffekt der Fluorchinolone angenommen. Eine weitere Gemeinsamkeit betrifft das phototoxische Potenzial: Eine Exposition von Sonnen- oder UV-Licht sollte während der Therapie mit Fluorchinolonen vorsichtshalber unterbleiben.

Im Jahr 2004 warnte die AkdÄ vor einem erhöhten Risiko für Depressionen und Suizidalität unter Fluorchinolonen auf der Grundlage von Fällen aus der UAW-Datenbank. Bei den Fallberichten war auffällig, dass Patienten betroffen sind, die nach Absetzen des Medikamentes überrascht und erstaunt waren über diese Tatsache, da ihnen Suizidgedanken bisher völlig unbekannt waren.

Wegen schwerwiegenden, teils tödlich verlaufenden Leberschädigungen musste Trovafloxacin noch das Feld räumen. Im Fall von Moxifloxacin warnte ein Rote-Hand-Brief im Jahr 2008 vor dieser Gefahr. Die zuständigen Behörden stuften das Sicherheitsprofil von Moxifloxacin als „besorgniserregend“ ein, man hielt Einschränkungen der Anwendungsgebiete und zusätzliche Warnhinweise für erforderlich. Bei akuter bakterieller Sinusitis und einer akuten Exazerbation der chronischen Bronchitis sollte Moxifloxacin nur angewendet werden, wenn die allgemein für die Erstbehandlung dieser Infektionen empfohlenen Antibiotika als ungeeignet erachtet werden. Dass die EMA Moxifloxacin im März 2011 ein offensichtliches Potenzial für das Auftreten einer QT-Zeit-Verlängerung bescheinigte, bekräftigte diese Maßnahme.



Foto: PhotographybyWK - stock.adobe.com

und Klinikpatienten vorgeschlagen. Die europäische Arzneimittelbehörde sah jedoch keine Nischenindikation, die das Risiko unvorhersehbar auftretender lebensbedrohlicher Leberschäden hätte rechtfertigen können. Rote-Hand-Briefe und Indikationseinschränkungen dokumentieren, dass auch die am Markt verbliebenen Vertreter Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin, Moxifloxacin und Norfloxacin mit Vorsicht zu genießen sind. Um fundierte Aussagen zum Risiko unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln machen zu können, werden toxikologische Daten über die Ergebnisse der klinischen Prüfung bis hin zu Beobachtungen nach der Zulassung („post marketing surveillance“) herangezogen. Das Nebenwirkungsspektrum der Fluorchinolone sowie das Nutzen-Risiko-Verhältnis in den einzelnen Indikationen wurden europä-

Auch Levofloxacin wird im Jahr 2012 offiziell zum Reserveantibiotikum, nachdem neue schwerwiegende Nebenwirkungen wie hypoglykämisches Koma, ventrikuläre Arrhythmie und Torsades de pointes, akutes Leberversagen, vorübergehender Sehverlust, Pankreatitis, benigne intrakranielle Hypertonie, Verschlimmerung der Symptome einer bestehenden Myasthenia gravis, Bänder- und Muskelrisse und Hörverlust bekannt wurden.

Vorbild USA?

Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hielt sich in den vergangenen Jahren nicht mit Warnungen im Zusammenhang mit Fluorchinolonen zurück. Im Jahr 2016 forderte sie Ärzte eindringlich dazu auf, Fluorchinolone bei bakterieller Sinusitis, akuten Exazerbationen einer chronischen Bronchitis und unkomplizierten Harnwegsinfektionen nur dann zu verordnen, wenn es keine andere Wahl gibt. Zudem führte sie eine Black-Box-Warnung in die Produktinformationen ein, um auf das Risiko für potenziell irreversible körperliche Behinderungen hinzuweisen. Diese Maßnahme stützt sich auf eine Analyse der FDA Adverse Events Reporting (FAERS)-Datenbank, wonach zwischen November 1997 und Mai 2015 bei 178 Patienten, die Fluorchinolone oral oder inhalativ anwendeten, Schäden an Muskeln, Skelett oder Nervensystem festgestellt wurden. Im Durchschnitt hatten diese Nebenwirkungen 14 Monate lang angehalten. Während die Nebenwirkungen in einigen Fällen wieder vergingen, waren

„Obwohl nicht häufig, hat diese unerwünschte Wirkung doch im Einzelfall für den Patienten schwerwiegende medizinische und soziale Konsequenzen, letztere bedingt durch den vorübergehenden oder dauerhaften Verlust der selbstständigen Versorgung.“

AkdÄ, 2001

sie bei anderen Patienten dauerhaft (bis zu 9 Jahre) oder verschlechterten sich im Laufe der Zeit.

In Europa möchte man sich nicht ohne Weiteres dem Vorgehen der USA anschließen und startete im Februar 2017 ein eigenes Risikobewertungsverfahren, das sich erstmals speziell mit der Persistenz von Nebenwirkungen unter Chinolonen und Fluorchinolonen befasst. Europaweit werden alle Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen neu bewertet und die aktuelle wissenschaftliche Literatur analysiert. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) gab den Zulassungsinhabern einige Hausaufgaben auf:

- Verfügbare Evidenz für langfristige, körperlich beeinträchtigende und potenziell irreversible unerwünschte Wirkungen zusammentragen
- Ideen sammeln zu möglichen Pathomechanismen, darunter die Diskussion von Vaskulitis, Wirkungen auf Mitochondrien und mtDNA, oxidativer Stress, Beeinflussung von Tendinozy-

ten und Matrix-Metalloproteasen

- Auswirkungen dieser unerwünschten Wirkungen auf die Nutzen-Risikobilanz in den derzeit zugelassenen Indikationen bewerten

- Vorschläge für Maßnahmen zur Risikominimierung machen

In Deutschland sind keine Chinolone-haltigen Antibiotika mehr zugelassen, in anderen europäischen Ländern gibt es sie noch. Den Anstoß für das Risikobewertungsverfahren gab das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Ergebnisse wurden für Februar 2018 angekündigt. Das BfArM wies bei der Ankündigung des Verfahrens explizit darauf hin, dass die Verordnung eines Antibiotikums grundsätzlich immer eine individuelle Entscheidung des ärztlichen Fachpersonals für einen individuellen Patienten ist. Anwendungsrisiken sollten daher dort auch im Einzelfall besprochen werden. Für Fragen zur Therapie oder zu Anwendungsrisiken des Arzneimittels verweist die Bundesoberbehörde Patienten an Apotheker und Ärzte. Doch auch Fachleute können überfragt sein, wenn aussagekräftige Daten fehlen und jeglicher Verdacht eher einem Gefühl statt Fakten geschuldet ist. Was Wissenschaftler bisher zweifelsfrei über unerwünschte Wirkungen von Fluorchinolonen herausgefunden haben, fasst Professor Dr. Ralf Stahlmann von der Charité im nachfolgenden Artikel zusammen. |

Quelle

Angaben zur Literatur finden Sie am Ende dieses Beitrags auf DAZ.online unter www.deutsche-apotheker-zeitung.de.

Lactulose AIWA®

für jeden die richtige Lösung

T&D Pharma GmbH



nebenwirkungsarm

kein Zusatz von Hilfs- oder Zusatzstoffen

osmotisch wirksam und bewährt

Lactulose-Sirup mit angenehmen Geschmack

geringes Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen

prebiotische Wirksamkeit¹

im bedarfsgerechten Portionsbeutel – ideal auch für unterwegs

Vorteile von Lactulose AIWA® 10 g/15 ml

Quelle: ¹ Nutrients

Lactulose AIWA® 10 g/15 ml
Wirkstoff: Lactulose (als Lactulose-Sirup). Anwendungsgebiete: Zur Behandlung der Symptome von Verstopfung. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gg. Lactulose, Galactosämie, Warhnhw.: Enthält Galactose, Lactose und Fructose. Schwangerschaft/Stilzeit: Fragen Sie vor Einnahme Ihren Arzt oder Apotheker. Nebenwirkungen: Blähungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall. Dosierung: Jugendliche über 14 J. & Erwachsene: Anfangsdosis 15-45 ml tgl. (1-3 Beutel tgl.) Erhaltungsdosis: 15-30 ml tgl. (1-2 Beutel tgl.). Kinder (7-14 J.): 15 ml tgl. (1 Beutel tgl.). Apothekenpflichtig. Stand 03/2017

T&D Pharma GmbH
Lemgoer Straße 16, 32689 Kalletal
Fon +49 (0) 5264 655 999 20 • www.td-pharma.de



Freispruch aus Mangel an Beweisen?

Was in der Wissenschaft über Fluorchinolone zweifelsfrei belegt ist – und was nicht

Von Ralf Stahlmann | Die „Anklage“ gegen Fluorchinolone lautet: Gefährdung durch schwerwiegende und langandauernde, möglicherweise permanente Nebenwirkungen. Es gibt zahlreiche Betroffene und damit „Kläger und Zeugen“, die zunehmend öffentliche Aufmerksamkeit erhalten und deren Schicksale sich in Form von Fallberichten und Meldungen an die Zulassungsbehörden niederschlagen. Grundsätzlich besteht kein Zweifel daran, dass diese Arzneimittel Tendopathien, Neuropathien und andere toxische Effekte verursachen können. Hier ist die Beweislage eindeutig. Im individuellen Fall lässt sich jedoch ein Kausalzusammenhang dieser seltenen unerwünschten Wirkungen in der Regel nicht beweisen, weil auch andere Ursachen infrage kommen.

Professor Dr. Ralf Stahlmann vom Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie an der Charité Berlin forscht seit über 20 Jahren zu Fluorchinolonen. Für die DAZ hat er das Indizienmaterial gesichtet und gibt Antworten auf zentrale Fragen.

Vorweg: Die heute üblichen Chinolone haben sich im direkten Vergleich mit anderen Antibiotika als relativ gut verträgliche Arzneimittel erwiesen. Gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Diarrhö) und leichte ZNS-Symptome (Schwindel, Schlaflosigkeit) können während der Behandlung auftreten, sind aber auch von ähnlichen Antibiotika bekannt. Allergien und einige andere unerwünschte Wirkungen treten bei einer Chinolon-Therapie eher seltener auf als nach Sulfon-

amiden, Penicillinen, Tetrazyklinen oder anderen Antibiotika. Das sollte bei einer Diskussion der Nebenwirkungen nicht vergessen werden.

Was ist bisher über Langzeitschäden von Fluorchinolonen bekannt?

Levofloxacin, Ciprofloxacin und andere Wirkstoffe dieser Gruppe besitzen ein Potenzial für diverse ungewöhnliche, selten auftretende Nebenwirkungen (Krampfanfälle und andere schwerwiegende ZNS-Reaktionen, periphere Neuropathien, Tendopathien etc.), die irreversibel sein können, mit erheblichen Beschwerden einhergehen und für die Betroffenen oft eine dramatische Einschränkung ihrer Lebensqualität bedeuten.

Diese Chinolon-verursachten, schwerwiegenden Nebenwirkungen treten selten bis sehr selten auf, genaue Angaben zur Häufigkeit können meist nicht gemacht werden. Eine der wichtigsten ungeklärten Fragen betrifft die individuelle Disposition. Es scheint eine genetisch bedingte Disposition für eine Chinolon-induzierte Tendinitis zu geben, die bisher aber nicht untersucht worden ist. Für andere Arzneistoffe wurden spezielle Konstellationen im Immunsystem (HLA-B*57:01) als disponierende Faktoren für Nebenwirkungen, die mit entzündlichen Reaktionen einhergehen, erkannt. Zwei Beispiele sind die Flucloxacillin-assoziierte Hepatotoxizität und die schweren Hautreaktionen, die durch das antiretroviral wirksame Nukleosid Abacavir ausgelöst werden. Wenn man ähnliche Zusammenhänge für Chinolon-induzierte Schäden kennen würde, ergäben sich fundierte Möglichkeiten, solche toxischen Wirkungen zu verhindern.

Gezielte Forschung könnte auch durchgeführt werden, um Unterschiede zwischen den einzelnen Vertretern einer Arzneimittelgruppe, die Bedeutung von Wirkstoffkombinationen oder den Einfluss von Metaboliten zu analysieren. Solche Vergleiche können durchaus in vitro an Sehnen- oder Muskelzellen erfolgen, Tierexperimente sind dafür nicht notwendig. Finanzielle Mittel zur gezielten Untersuchung von Arzneimittel-verursachten Nebenwirkungen sind jedoch kaum verfügbar. Weder die Hersteller noch die Behörden oder andere öffentliche Institutionen sind in der Regel bereit oder dazu in der Lage, entsprechende Studien zu finanzieren. Dies gilt nicht nur für die Chinolone, sondern generell für Arzneimittel. Die mangelnde Finanzierbarkeit dürfte der Hauptgrund für den Mangel an wissenschaftlichen Projekten und neuen Erkenntnissen in diesem Bereich sein. Da an den Universitäten immer weniger toxikologische Forschung betrieben wird und entsprechende Institute und Abteilungen aufgegeben werden, ist auch in Zukunft nicht mit einer Verbesserung der Situation zu rechnen.

Wie können Wirkungen von Fluorchinolonen auf Bindegewebsstrukturen erklärt werden?

Vieles deutet darauf hin, dass das chondro- und tendotoxische Potenzial der Chinolone eng mit dem Mechanismus

ihrer antibakteriellen Wirkung verknüpft ist, denn nur so kann man erklären, warum alle bisher bekannten Chinolone bei juvenilen Tieren den Gelenkknorpel schädigen und Tendopathien verursachen können.

Wie entfalten Chinolone ihre antibakterielle Wirkung? Sie binden an einen Komplex von bakterieller DNA und Topoisomerasen, die für eine optimale Struktur und Funktion des Erbmateriells sorgen. Die bakteriellen Topoisomerasen II (auch als „Gyrase“ bezeichnet) und IV werden von den einzelnen Chinolonen in unterschiedlichem Ausmaß gehemmt. Durch die daraus resultierende, schwerwiegende Störung der DNA-Funktion werden Folgeaktionen induziert, die zu der raschen bakteriziden Wirkung der Chinolone führen. Die Bindung der Chinolone an den DNA-Topoisomerase-Komplex erfolgt über eine „Magnesium-Brücke“. Alle bekannten Vertreter dieser Arzneimittelgruppe sind Chelatbildner (Abb. 1) und weisen eine hohe Affinität zu Magnesium auf – ansonsten zeigen sie keine antibakterielle Aktivität. Daher liegt es nahe, auch ihre Wirkungen auf Bindegewebsstrukturen damit in Verbindung zu bringen. Juvenile Ratten, die für neun Tage ein Magnesiummangel-Futter erhalten, zeigen

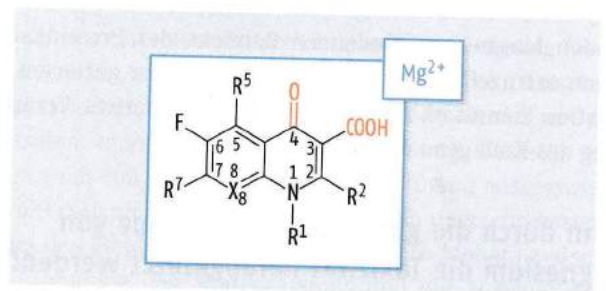


Abb. 1: Chinolone sind Chelatbildner und besitzen eine hohe Affinität zu Magnesium.

Schäden im Gelenkknorpel, die man nicht von Chinolon-induzierten Schäden unterscheiden kann – weder histologisch noch immunhistochemisch noch elektronenmikroskopisch. Die Ratten entwickeln sich postnatal sehr rasch: Der Magnesium-Mangel bewirkt nur in einer frühen Phase ihrer Entwicklung mit etwa drei bis vier Wochen die charakteristischen Veränderungen am Gelenkknorpel. In diesem Alter ist der Knorpel in den großen Gelenken dicker als bei älteren Tieren, und zwei Schichten können unterschieden werden. Ein Teil des Knorpels wird in der weiteren Entwicklung zu Knochengewebe, die andere Schicht bleibt als Gelenkknorpel permanent bestehen. Mit fortschreitender Entwicklung nimmt die Empfindlichkeit ab. Entsprechende, sensible Entwicklungsphasen wurden auch bei Hunden und anderen Spezies festgestellt.

Andere Ergebnisse aus Tierexperimenten deuten ebenfalls auf eine zentrale Rolle des Magnesiums bei der Chinolon-induzierten Arthropathie und Tendopathie hin:

- Niedrige Dosen von Ofloxacin, die keine Veränderung des Gelenkknorpels bewirken, führen bei Ratten in hoher Inzidenz zu Gelenkschäden, wenn sie gleichzeitig für einige Tage ein Magnesiummangel-Futter erhalten. Es besteht eine synergistische oder zumindest additive Wirkung. →

- Die Verabreichung eines mit Magnesium angereicherten Futters schützt vor der chondrotoxischen Wirkung von Ciprofloxacin. Das Chinolon wurde in diesen Versuchen subkutan verabreicht.

Wahrscheinlich verursachen die Chinolone im Bindegewebe einen Mangel an funktionell verfügbarem Magnesium, der aufgrund der fehlenden Vaskularisierung nicht so rasch ausgeglichen werden kann, wie es in gut durchbluteten Organen möglich ist.

Während der Gelenkknorpel bei juvenilen Tieren empfindlich auf Chinolone reagiert, scheinen die Sehnen besonders im höheren Lebensalter vulnerabel zu sein. Trotz dieser auf den ersten Blick wesentlichen Unterschiede sind die grundlegenden zellulären Vorgänge wahrscheinlich ähnlich bei einer Arthropathie und Tendopathie. Als primäre Ursache der Tendinitis oder Sehnenruptur sind entweder Veränderungen der Zellen (Tendozyten) oder der extrazellulären Matrix vermutet worden. Wahrscheinlich ist jedoch die Kommunikation zwischen den Zellen und dem umgebenden Material aus Kollagen gestört. Diese Kommunikation geschieht über Integrine, die durch Magnesium-Ionen in ihrer Funktion reguliert werden. Bei einem Mangel an verfügbarem Magnesium ist die Integrinfunktion gestört, die entscheidenden Magnesium-bindenden Bereiche der Proteinketten liegen extrazellulär (Abb. 2). Als Folge dieser gestörten Regulation kommt es zu Radikalbildung, oxidativer Veränderung des Kollagens und Apoptose der Zellen.

Kann durch die gleichzeitige Einnahme von Magnesium die Toxizität herabgesetzt werden?

Die Einnahme von Chinolon-Präparaten mit Arzneimitteln oder Lebensmitteln, die einen hohen Gehalt mehrwertiger

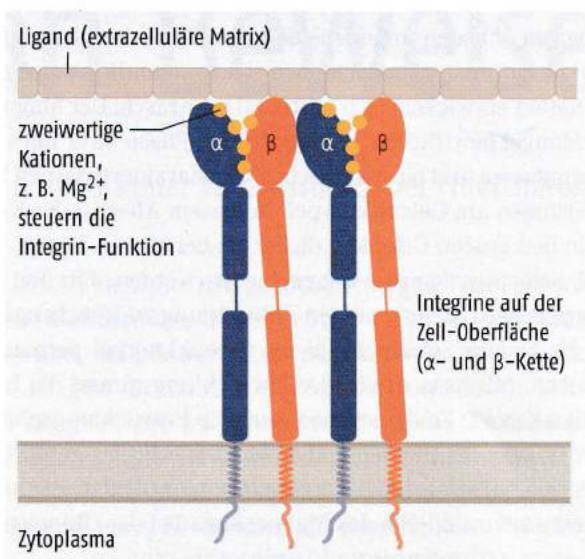


Abb. 2: Integrine stellen den Kontakt zwischen einer Zelle und Kollagen sowie anderen Komponenten der extrazellulären Matrix her und werden durch divalente Kationen reguliert. Da alle Chinolone mit Magnesium Chelatkomplexe bilden, ist eine Störung der Integrinfunktionen möglich.

Ionen aufweisen, führt zu einer drastischen Reduktion der Chinolon-Bioverfügbarkeit. Eine gleichzeitige Einnahme von Chinolonen und mineralischen Antazida oder anderen Arzneimitteln, die Magnesium, Aluminium, Eisen oder andere Kationen enthalten, ist daher nicht ratsam. Wenn die Chinolone nicht resorbiert werden, haben sie wahrscheinlich keine Nebenwirkungen, aber sie können auch nicht antibakteriell wirksam sein. Diese Interaktionen müssen berücksichtigt werden, wenn Überlegungen angestellt werden, ob eine Magnesium-Gabe eine Chinolon-Tendopathie verhindern kann. Es muss ein zeitlicher Abstand von mehreren Stunden zwischen der Einnahme von Magnesium-Präparaten und dem Chinolon-haltigen Arzneimittel liegen. Nicht jeder Patient wird diese Anweisung genau befolgen. Da klinische Studien fehlen, die einen protektiven Effekt des Magnesiums zeigen und solch ein Vorgehen rechtfertigen würden, ist eine generelle Empfehlung für eine Magnesium-Substitution problematisch.

Lässt sich die Toxizität über die Substituenten ableiten?

Bei gleicher Grundstruktur weisen die Chinolone sehr unterschiedliche Substituenten auf, die ihre antibakterielle Wirkung und die Pharmakokinetik beeinflussen. Auch einige toxische Wirkungen hängen eng mit den Substituenten zusammen: Eine Halogenierung in Position 8 führt zu Derivaten mit ausgeprägter Phototoxizität. Ein Beispiel ist BAY3118, die Entwicklung der Substanz wurde gestoppt. Steht an Position 8 anstatt des Chlors eine Methoxygruppe, resultiert ein Derivat ohne relevantes phototoxisches Potenzial bei erhaltener hoher antibakterieller Aktivität – der Wirkstoff ist heute als Moxifloxacin bekannt (Abb. 3).

Ähnliche Zusammenhänge mit den Substituenten sind für die Arthropathien und Tendopathien nicht bekannt. Häufig wird die Frage gestellt, ob die Toxizität durch die Fluorierung verstärkt wird. Dies ist offensichtlich nicht der Fall. Bereits in den 1970er-Jahren – also bevor fluoridierte Derivate verfügbar waren – wurden umfangreiche Versuche zur chondrotoxischen Wirkung von Pipemidsäure bei juvenilen Hunden publiziert. Pipemidsäure ist ein nicht-fluoriertes Chinolon; es verursacht bei juvenilen Tieren die gleichen Schäden im Gelenkknorpel wie die fluoridierten Derivate. Auch die erforderlichen Dosierungen liegen in ähnlichen Bereichen.

In einigen Tierexperimenten sind sehr hohe Dosierungen angewandt worden. Da die Chinolone ähnlich wie viele andere Arzneistoffe bei Nagetieren sehr rasch eliminiert werden, resultieren dennoch nur relativ niedrige Konzentrationen im Blut und in den Geweben. Ein Vergleich mit der Exposition des Menschen sollte daher auf der Basis der Konzentrationen und nicht der Dosierungen erfolgen!

Warum besteht für Kinder eine Kontraindikation?

Die Chinolon-induzierten Arthropathien können nur bei jungen Tieren während der postnatalen Entwicklung ausgelöst werden. Der Gelenkknorpel bei adulten Ratten oder Hunden

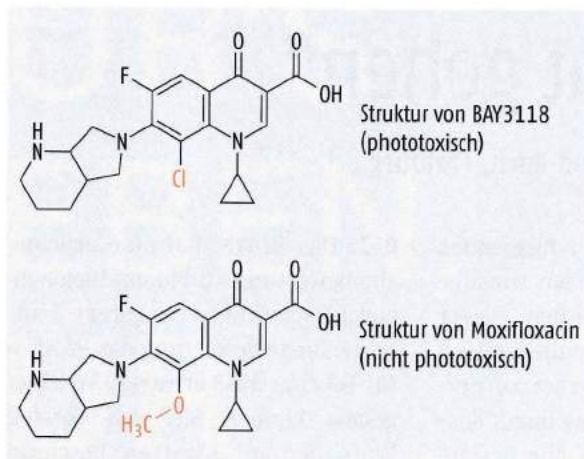


Abb. 3: Die **Phototoxizität** hängt von den Substituenten ab.

zeigt keine Veränderungen nach Chinolon-Exposition. Daher sind Chinolone nach wie vor im Kindesalter kontraindiziert, obwohl in umfangreichen prospektiven klinischen Studien mit Ciprofloxacin und anderen Chinolonen kein Hinweis auf permanente, schwerwiegende Gelenkschäden bei Kindern gesehen wurde. Offenbar besteht eine geringere Empfindlichkeit des Menschen, weil sich die postnatale Entwicklung über einen sehr viel längeren Zeitraum erstreckt als bei den in der Toxikologie verwendeten Tierarten. Da in Einzelfällen jedoch – zumindest bei hohen Dosen – über Arthropathien beim Menschen berichtet wurde, ist es sinnvoll, Chinolone im Kindesalter nur in Ausnahmesituationen anzuwenden.

Welcher Vertreter birgt das größte Potenzial?

Berechnungen der FDA zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen Fluorchinolonen und Sehnenrupturen. Insgesamt wurden fast 2500 Fallberichte ausgewertet, mehr als 2000 betrafen die am weitesten verbreiteten Chinolone Levofloxacin und Ciprofloxacin. Der EBGW-Wert zur Quantifizierung der Assoziation war für Levofloxacin deutlich höher als für andere Chinolone. Obwohl die Gründe dafür nicht genau geklärt sind, erscheinen zwei Aspekte plausibel:

1. Wegen der guten Bioverfügbarkeit und längeren Halbwertszeit ist die Exposition mit Levofloxacin deutlich höher als nach Einnahme von Ciprofloxacin. Die AUC-Werte nach einer 500 mg-Dosis sind nach Levofloxacin etwa vier- bis fünfmal höher als nach Ciprofloxacin.
2. Im Gegensatz zu Ciprofloxacin erfolgt die Elimination von Levofloxacin fast ausschließlich über die Nieren. Eine Einschränkung der renalen Funktion (z. B. bei älteren Patienten) führt daher eher zu erhöhten Plasmakonzentrationen. Bereits bei geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance 50–80 ml/min) ist die AUC bei Levofloxacin etwa doppelt so hoch wie bei normaler Nierenfunktion.

Welche Risikofaktoren sind bekannt?

Mehrere Faktoren konnten identifiziert werden, die das Risiko für eine Chinolon-assoziierte Tendopathie erhöhen. Höheres Lebensalter, chronische Nierenerkrankungen und lang-

fristige Glucocorticoid-Therapie gehören dazu. Allerdings gibt es zahlreiche Fallberichte auch von Patienten, bei denen all diese Faktoren nicht vorliegen und die völlig unerwartet mit schweren Sehnen Schäden reagieren. Die Dosierung und Dauer der Therapie sind sicher auch von Bedeutung. In einer Studie aus Spanien wird berichtet, dass bei Transplantationspatienten die langfristige Gabe von 500 mg Levofloxacin täglich bei 18% der Behandelten – und damit unerwartet häufig – eine schwerwiegende Tendosynovitis verursachte.

Wie könnte man Fluorchinolon-assoziierte Sehnen Schäden nachweisen?

Gelenke stellen eine funktionelle Einheit aus Nerven, Muskeln, Sehnen und Knochen dar. Entzündungen und Schmerzen, die an einem Gelenk auftreten, können nicht immer eindeutig einer anatomischen Struktur zugeordnet werden. Eine genaue fachärztliche Untersuchung wird bei Fällen, die als Arzneimittelnebenwirkung angesehen werden, oft nicht durchgeführt. Sehnen Schäden können mit einer MRT-Untersuchung festgestellt werden, ob sie aber im individuellen Fall Chinolon-bedingt sind oder andere Ursachen haben, ist nicht möglich. Es ist keine diagnostische Methode bekannt, mit der ein Chinolon als ursächliche Noxe eindeutig festgestellt werden kann. Wenn ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Medikamentes und dem Auftreten einer unerwünschten Wirkung besteht, wird meist auch von einem Kausalzusammenhang ausgegangen, obwohl dies nicht zwingend der Fall sein muss. Insbesondere bei den Tendopathien können mehrere Monate zwischen der Einnahme des Medikamentes und der Nebenwirkung liegen. Entsprechende Hinweise kommen sowohl aus tierexperimentellen Studien als auch aus Fallberichten.

Fazit

Ein „Freispruch aus Mangel an Beweisen“ ist nicht sinnvoll und nicht zu erwarten. Im Gegenteil: Die seltenen unerwünschten Wirkungen, die bei einer Therapie mit Fluorchinolonen auftreten können, müssen bei der Nutzen-Risiko-Bewertung dieser Arzneimittel beachtet werden. Eine Verordnung bei Erkrankungen, die auch anders behandelt werden können, sollte unterbleiben. Durch eine restriktivere Positionierung wird die Zahl der Patienten mit schweren Nebenwirkungen zurückgehen.“ |

Quelle

Literatur beim Verfasser

Autor

Prof. Dr. Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie,
Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Luisenstr. 7, 10117 Berlin

autor@deutsche-apotheker-zeitung.de



„Verbannung wird nicht gehen“

Ein Interview mit AkdÄ-Mitglied Professor Dr. Winfried Kern, Freiburg

rr | Noch läuft das europäische Risikobewertungsverfahren, das über das Schicksal der „verhaltensauffälligen“ Fluorchinolone entscheidet. Mehrere Szenarien sind denkbar: weitere Maßnahmen zur Risikominimierung, deutlichere Warnhinweise, ein Kippen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Es gibt kritische Stimmen, die eine Verbannung von Fluorchinolonen aus dem ambulanten Bereich fordern. Für Professor Dr. Winfried Kern, Leitender Arzt in der Abteilung Infektiologie am Universitätsklinikum Freiburg und Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), ist dies keine Option. Er hat noch einen anderen Vorschlag.

DAZ: Wie hoch schätzen Sie das Risiko ein, nach der Einnahme von Fluorchinolonen unter körperlichen Einschränkungen wie Tendopathien zu leiden, die möglicherweise ein Leben lang bestehen bleiben?

Kern: Schwierig – Tendinopathien werden über den Background hinausgehend, das heißt einigermaßen klar Fluorchinolon-assoziiert, grob mit einem Fall pro 10.000 Behandlungstage geschätzt. Das bedeutet, bei einer (angenommenen) mittleren Behandlungsdauer von sieben Tagen wäre dies knapp ein Fall pro 1000 Patienten. Die Beschwerden können aber auch wieder verschwinden. Fälle mit nicht reversiblen Einschränkungen sind ganz sicher seltener.

DAZ: In den USA hat man Körperschäden nach Fluorchinolon-Einnahme einen Namen gegeben: Fluoroquinolone-Associated disability (FQAD). Wird dieses Syndrom auch in Deutschland als Krankheitsbild anerkannt?

Kern: „Anerkennung“ ist eine schwierige Wortwahl. Die (sehr wenigen) Berichte dazu in der Literatur beschrei-

ben Fälle mit tatsächlich bleibenden Einschränkungen, bei denen sonstige Ursachen unwahrscheinlich (aber nicht ganz sicher auszuschließen) waren, und sind insofern ernst zu nehmen. Ich persönlich meine dazu, dass diese Berichte eigentlich nur bestätigen, dass die Substanzen Reservesubstanzen sind und aktuell auch bleiben sollten. In einigen der Fälle war die Indikation eben unklar oder auch – retrospektiv betrachtet – falsch bzw. nicht nachvollziehbar.



Prof. Dr. Winfried Kern

Foto: Privat

DAZ: Wie erklären Sie sich, dass niedergelassene Ärzte Fluorchinolone trotz mehrfacher Warnhinweise noch immer bei unkomplizierten Infektionen verordnen?

Kern: Fehlende Fortbildung, zu wenig Zeit, nicht ausreichende Expertenverfügbarkeit. Eine infektiologische Fortbildung fand früher nur über Industrieprojekte und -veranstaltungen statt. Es gibt sehr wenige Infektiologen, die dies selten interessenkonfliktfrei im Bereich der niedergelassenen Ärzteschaft anbieten können. Wir sehen hier klar ein Problem in der Fort- und Weiterbildung.

DAZ: Das BfArM hat eine erneute Risikobewertung zu Fluorchinolonen auf europäischer Ebene angeregt. Eine abschließende Bewertung des PRAC wird für Februar 2018 erwartet. Welches Ergebnis können Sie sich vorstellen? Wäre der auf Kliniken beschränkte Einsatz ein realistisches Szenario?

Kern: Verbannung aus dem ambulanten Bereich wird nicht gehen. Es gibt Indikationen, in denen der Einsatz von Fluorchinolonen korrekt und nachvollziehbar ist. Meine Empfehlung wäre, bei Kollegen, die „über Gebühr“ verschreiben, nachzufragen und ihnen eine spezielle Fortbildung durch erfahrene Infektiologen anzubieten. Beim zweiten Mal, bei dem sie dieser Einladung nicht Folge leisten würden, könnte man eine Deckelung im Arzneimittelbudget „androhen“.

DAZ: Halten Sie in Deutschland eine Art Black-Box-Warnung in den Produktinformationen von Fluorchinolonen für sinnvoll, die auf körperlich behindernde und potenziell permanente Nebenwirkungen hinweist, ähnlich wie in den USA?

Kern: Die Nebenwirkungen sind auch jetzt schon in der Packungsbeilage gelistet. Man könnte tatsächlich den Patienten auffordern, bei bestimmten Anzeichen früh den Arzt zu fragen. Andererseits: Es macht nicht primär großen Sinn, die Ärzte großzügig verschreiben zu lassen und dann dem Patienten eine Warnung mitzugeben, die er liest, wenn er schon wieder zu Hause ist. Das verunsichert die Patienten extrem. Der Verordner muss um die Risiken wissen, bevor er verordnet, und den Patienten vorab aufklären, also Zeit für ihn aufbringen.

DAZ: Professor Kern, vielen Dank für das Gespräch! |

Die Wahl: Rheumaklinik oder Psychiatrie

Von vermeintlich paranoiden Patienten und ignoranten Ärzten

rr | Die Indikationen der Fluorchinolone wurden in den vergangenen Jahren gehörig gestutzt. Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hält Ärzte dazu an, Ciprofloxacin und Co. restriktiver zu verordnen – erst recht, nachdem bekannt wurde, dass die Körperschäden dauerhaft bestehen bleiben können. Auch hierzulande sind Fluorchinolone Reserveantibiotika. Aber halten sich auch alle Ärzte daran? Eine Unfallchirurgin packt aus.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) müssen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemäß ärztlicher Berufsordnung mitgeteilt werden. Hat man den kostenlosen Newsletter (Drug Safety Mail) abonniert, kann einem keine Risikoinformation entgehen. In der Regel greift auch das Deutsche Ärzteblatt Meldungen der AkdÄ auf, und das wird allen approbierten Ärzten kostenlos zugesandt. Kurz: Als Arzt hat man in Deutschland keine Ausrede, nicht ausreichend über Nebenwirkungen von Arzneimitteln informiert worden zu sein.

Die jüngste Meldung zu Fluorchinolonen von Juli 2016 informierte über die Maßnahmen der US-amerikanischen Kollegen: Die FDA hatte kurz zuvor die Warnhinweise für systemisch verabreichte Fluorchinolone aktualisiert, da diese zu schwerwiegenden Nebenwirkungen mit potenziell bleibenden Schäden führen können, unter anderem am Bewegungsapparat sowie am peripheren und zentralen Nervensystem. Anlass gaben 178 Spontanberichte aus einem Zeitraum von 18 Jahren. Nach Empfehlung der FDA sollen Ärzte Fluorchinolone bei Patienten mit akuter bakterieller Sinusitis, akuter bakterieller Exazerbation einer chronischen Bronchitis oder unkomplizierten Harnwegsinfektionen nur dann verschreiben, wenn keine anderen Behandlungsmög-

lichkeiten zur Verfügung stehen.

Auch in Deutschland gelten Fluorchinolone als Reserveantibiotika. Therapie der ersten Wahl sind sie aktuell nur noch bei der Behandlung der sogenannten unkomplizierten Nierenbeckenentzündung der jungen Frau. Kritiker behaupten, dass Fluorchinolone dennoch zu häufig verordnet werden. Nach einer Hochrechnung des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) auf der Grundlage der AOK-Versicherten wurden 2015 mehr als vier Millionen GKV-Versicherte und damit sechs Prozent der mehr als 70 Millionen GKV-Versicherten mit diesen Antibiotika behandelt, in 63% der Fälle mit Ciprofloxacin. Das WiDO beäugt diese Zahlen argwöhnisch: „Das Ausmaß der Verordnungen bei den niedergelassenen Ärzten insgesamt lässt darauf schließen, dass Fluorchinolone nicht ausschließlich bei schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Erkrankungen zum Einsatz kommen.“

Das Deutsche Ärzteblatt verbreitete diese Meldung auch online. Die User-Kommentare unter dem Artikel spiegeln die Kluft zwischen Behandlern und Kranken wider. Patienten, die

nach der Einnahme von Fluorchinolonen unter körperlichen Beeinträchtigungen leiden, werfen den Ärzten Leichtsinnigkeit und Ignoranz vor:

„Nur Betroffene können anscheinend mitempfinden, wie es sich anfühlt, wenn einem die Lebensgrundlage genommen wird. Es ist einfach schade und nicht nachzuvollziehen, dass Ärzte bei dem Thema abblocken, die Schäden ignorieren, zumal ein Arzt aufgesucht wird, um Hilfe zu bekommen!“

„Auf meinem Leidensweg habe ich viele Ärzte und Apotheker angesprochen, ob ihnen irgendwas bekannt ist über den Verlauf der Nebenwirkungen. Keiner konnte helfen, fast alle Ärzte glaubten mir nicht. Man hat die Wahl: Rheumaklinik oder Psychiatrie!“

Die Ärzte, die sich in diese Diskussion einschalteten, unterstellen den Patienten Mutmaßungen ohne Beweise:

„Ich habe schon mehrfach Fluorchinolone bei verschiedenen Indikationen erhalten (bzw. mir selbst verordnet) und habe – NICHTS gespürt! Glück gehabt? [...] So tragisch Ihre persönlichen Schicksale auch sind, es gibt keinen Grund, Ärzte (und die böse Pharmaindustrie sowieso) dafür pauschal zu verdammen.“



Foto: ekarin – stock.adobe.com

Ärzte und Apotheker sollten sich nicht taub stellen, wenn es um die Beschwerden von Patienten geht, sondern gemeinsam mit ihnen nach einer Lösung suchen.

Es ist grundsätzlich schwierig, seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen zweifelsfrei nachzuweisen, vor allem bei Körperschäden, die erst Jahre nach der Arzneimittel-Einnahme auftreten, wenn die Therapie längst vergessen wurde. Für Fluorchinolon-assoziierte Sehnenschäden existiert kein diagnostischer Test, für psychische Nachwirkungen ist die Sache noch heikler. Letztlich werden Schädigungen im Einzelfall in Kauf genommen, solange deutlich mehr Patienten von einer Behandlung profitieren. Zum Austarieren des Nutzen-Risiko-Verhältnisses werden konkrete Zahlen gebraucht. Im Fall der Fluorchinolone unterstellen einige Betroffene ihren Ärzten jedoch sogar, die Nebenwirkungen absichtlich nicht zu melden.

Blick hinter die Klinik-Kulissen

Dabei gibt es sie: Ärzte, die das Problem Fluorchinolon-assoziiierter Körperschäden ernst nehmen, auch wenn die Behörden noch zu keinem abschließenden Ergebnis gekommen sind. In den meisten Fällen wurden sie durch persönliche Erfahrungen überzeugt. In einem Editorial der Zeitschrift „Berliner Ärzte“ berichtet der Präsident der Ärztekammer Berlin Dr. med. Günther Jonitz von einem befreundeten Kollegen, der seit einigen Monaten „über diffuse, das Allgemeinbefinden erheblich einschränkende neurologische Symptome wie Gangunsicherheit, Sensibilitätsstörungen, Schluckstörungen, Antriebslosigkeit, kognitive Defizite und zeitweise Somnolenz“ klagt. In der neurologischen Fachabteilung einer Universitätsklinik konnte man keine Ursache für die Störungen finden. Schließlich stieß der Orthopäde in einem Patientenforum auf Betroffene mit ähnlichen Symptomen. Dr. Jonitz verweist darauf, dass Nebenwirkungen von Fluorchinolonen auf das Bindegewebe und auf das Nervensystem inzwischen aktenkundig sind – und hegt keinen Zweifel an der Darstellung dieser Symptomatik. Noch persönlicher schildert eine Unfallchirurgin im Telefoninterview ihre Erfahrungen. Sie möchte anonym blei-

Die bessere Wahl

Auf DAZ.online wurden in drei Beiträgen Alternativen für Fluorchinolone bei Sinusitis, akuten Exazerbationen der COPD und unkomplizierten Harnwegsinfektionen vorgestellt – um auch als Apotheker die passenden Argumente parat zu haben. Geben Sie dazu in das Suchfeld auf DAZ.online den Webcode K4AP5 ein.

ben, da sie bei einer Klinikette beschäftigt ist, und alles, was an die Medien geht, vorab genehmigt werden muss. „Meine Meinung entspricht nicht der derzeitigen Hauspolitik, dass man auf diese Antibiotika verzichten möchte.“ Sie betont, selbst schon immer vorsichtig gewesen zu sein, wenn es um Fluorchinolone ging, was im Klinikalltag aber eher die Ausnahme ist. „Alte Patienten, die perioperativ einen Blasenkatheter kriegen, sind besonders anfällig für eine Blaseninfektion. Ihnen wird fast schon reflexartig Ciprofloxacin verordnet.“ Viele dieser Patienten entwickeln daraufhin ein sogenanntes Durchgangssyndrom, eine unspezifisch ausgelöste Psychose, in deren Zuge sie unkooperativ, agitiert und verwirrt sind. Bei älteren Patienten hat die Ärztin nur den Eindruck, dass dieses Syndrom gehäuft nach einer Behandlung mit Ciprofloxacin auftritt, da auch unzählige weitere Ursachen infrage kommen. Der Verdacht kam ihr dann vor allem bei jüngeren Patienten: „Mir sind mehrere Fälle von Wahnvorstellungen bis hin zur Einweisung in die psychiatrische Klinik begegnet.“ Vor etwa einem Jahr musste sie selbst Ciprofloxacin einnehmen, da es aufgrund diverser Antibiotika-Allergien keine Alternativen gab. „Drei Tage nach dem Absetzen litt ich unter massiver Muskelschwäche in den Oberschenkeln, sodass ich nicht mehr stehen konnte – völlig aus heiterem Himmel.“ Nach einigen Stunden verschwanden die Symptome, traten aber nach drei Wochen wiederholt und mit ähnlicher Intensität auf. „Da macht

man sich ernsthafte Gedanken. Als Mediziner hat man natürlich diverse Diagnosen im Verdacht: multiple Sklerose, amyotrophe Lateralsklerose usw.“ Ein Neurologe konnte nichts feststellen. „Also fing ich an zu recherchieren und stieß schnell auf Ciprofloxacin.“ Sie findet den Weg ins Fluorchinolon-Forum, möchte aus ethischer Pflicht mehr über das Phänomen erfahren. „Man möchte als Arzt ja niemandem schaden!“ Alles, was sie findet, sind Erfahrungsberichte über langfristige Nebenwirkungen von Fluorchinolonen, Eindrücke, „gefühlte“ Korrelationen. Was sie nicht findet: konkrete Zahlen, Nachweismethoden, belegte Pathomechanismen. „Wir können es nicht beweisen. Es gibt aber Faktoren, die in der Zusammenschau das Bild ergeben, dass diese Nebenwirkungen unter Einnahme dieser Antibiotika auftreten.“ Heute spürt sie die Beeinträchtigungen nur noch gelegentlich. Die Muskulatur hatte sich seit der Einnahme des Antibiotikums deutlich zurückgebildet, erholte sich dann aber wieder. Als Konsequenz ihrer Erfahrung verordnet sie Fluorchinolone nun noch vorsichtiger und versucht auch, ihre Kollegen davon zu überzeugen. Ob sie ablehnend reagieren? „Nein, nur überrascht und uninformiert.“ Nach wie vor ist Ciprofloxacin ein gängiges Mittel bei ihnen im Haus. Reserveantibiotika für schwere Infektionen aufzusparen, wenn andere Therapieoptionen versagen, versteht sich von selbst. Fakt ist für die Ärztin deshalb auch: „Im klinischen Bereich können wir nicht vollständig auf Fluorchinolone verzichten.“ Tatsächlich gibt es Kritiker, die Fluorchinolone wegen ihres toxischen Potenzials aus dem ambulanten Bereich verbannen möchten. Ob dieses Szenario für Deutschland umzusetzen ist, erfahren Sie im letzten Teil des Schwerpunkts. |

Quelle

FDA aktualisiert Warnhinweise für Fluorchinolone. AkdÄ-Meldung vom 27.07.2016
AOK-Institut kritisiert Verordnungsraten von Fluorchinolonen. Online-Meldung des Deutschen Ärzteblatts vom 05.05.2017
Jonitz G. Editorial: Aufbruch!? Berliner Ärzte 2018;1:3-4

Wie geht es nun weiter?

Konsequenzen für Patienten und Fluorchinolone

rr | Nach all den Negativschlagzeilen stellt sich die Frage, ob Fluorchinolone noch als sichere Arzneimittel angesehen werden können. Die Entscheidung darüber wird in naher Zukunft auf europäischer Ebene fallen. So oder so: Die Vorbehalte werden bleiben. Die „Gefloxten“ kämpfen derweil parallel um ihre Existenz. Vom Ergebnis des Risikobewertungsverfahrens hängt nicht zuletzt ihre Glaubwürdigkeit ab.

Mit 41 Jahren ist Christian P. arbeitslos. Die Behandlung mit Ciprofloxacin liegt nun über drei Jahre zurück, doch nach wie vor machen ihm schmerzhafte Muskelverspannungen, Konzentrationsschwächen und andauernde Kopfschmerzen das Arbeiten unmöglich. Ein normaler Tag sieht mittlerweile so aus: „Ich versuche, früh aufzustehen. Teilweise habe ich dann Physiotherapie oder gehe zur Eigenblut-Therapie. Zuvor nehme ich meine Nahrungsergänzungsmittel ein, die mir mein neuer Hausarzt verschrieben hat: Coenzym Q₁₀, Vitamin D und Vitamin B₁₂. Ich versuche, kleine Strecken zu gehen, beispielsweise zum Einkaufen. Danach bin schon wieder so müde, dass ich schlafen muss.“ Sein Arbeitgeber hatte ihn für zwei Jahre freigestellt und hätte ihm den Wiedereinstieg ermöglicht. Christian

P. schafft es jedoch nach eigenen Angaben gerade noch, „ein Blatt Papier vorzubereiten“. Kundenkontakt könne er so nicht haben. Das Arbeitsverhältnis ist offiziell beendet.

Arbeitsunfähig, und nun?

Die Volljuristin Katja Holletschek von der Unabhängigen Patientenberatung Deutschland (UPD) ist auf Behandlungsfehler und Schadensersatz spezialisiert und zeigt im Kasten auf Seite 53 die drei Möglichkeiten für Patienten auf, die angeben, aufgrund einer unerwünschten Wirkung eines Arzneimittels nicht mehr arbeitsfähig zu sein: Schmerzensgeld, Rente oder Hartz IV.

Christian P. hat mithilfe eines Anwalts einen Antrag auf Erwerbsminderungsrente gestellt. Momentan befindet er sich mitten in einem Rechtsstreit – ein Grund, warum er anonym bleiben möchte. Vor allem aus den USA ist bekannt, dass Patienten nach Behandlung mit Fluorchinolonen auf Entschädigung klagen.

In Deutschland ist noch zu wenig über die Langzeitwirkungen der Fluorchinolone bekannt. Die Selbsthilfegruppe sieht sich in der Pflicht, Überzeugungsarbeit zu leisten und medienwirksam auf ihr Schicksal aufmerksam zu machen. Ein großer Erfolg

wäre es für sie, eine Änderung des ICD-10-Codes zu erreichen. Auf diese Weise erhoffen sie sich die Anerkennung ihrer Beschwerden, zum Beispiel wenn es um Arbeitsunfähigkeit geht. In der bisherigen Version des ICD-10-Schlüssels werden unerwünschte Wirkungen indikationsgerechter Arzneimittel bei ordnungsgemäßer Verabreichung nach der Art der unerwünschten Nebenwirkung im jeweiligen Organkapitel klassifiziert (z.B. eine durch Acetylsalicylsäure verursachte Gastritis). Eine direkte Kodierung oder Verknüpfung möglicher unerwünschter Wirkungen verursacht durch Fluorchinolone ist aktuell nicht gegeben. Man hat jedoch die Möglichkeit, einen entsprechenden Antrag im Rahmen eines Vorschlagverfahrens einzureichen. Den Entwurf dafür hat Christian P. bereits in der Schublade. Katja Holletschek von der UPD stellt allerdings klar, dass für die Berechnung der Höhe des Schmerzensgeldes das Gesamtbild der körperlichen Beeinträchtigungen ausschlaggebend ist und nicht ein eigenständiges Krankheitsbild.

Verordnungen eindämmen

Die Warnungen und Maßnahmen der letzten Jahre zeigen in der Verordnungspraxis scheinbar Wirkung: Nach einem starken Verordnungsanstieg in früheren Jahren (und gleichzeitigem Resistenzanstieg bei gramnegativen Erregern) ist im Jahr 2016 insgesamt ein Rückgang der Verordnungen von Fluorchinolonen um -4,8% zu verzeichnen. Obwohl Therapeutika der zweiten Wahl, werden sie für den Geschmack von Kritikern dennoch zu häufig verordnet. Die Diagnose macht den Unterschied: Angeprangert wird vor allem, dass Fluorchinolone zu leichtsinnig bei unkomplizierten Infektionen verordnet werden.

Es bleibt abzuwarten, wie die europäische Arzneimittelbehörde im Fall →



Foto: jorisbaer - stock.adobe.com

Welche finanzielle Hilfe gibt es für Patienten?

Einschätzung von Katja Holletschek von der Unabhängigen Patientenberatung Deutschland (UPD)

Einleitend muss man sagen, dass Ansprüche bei Schäden wegen Arzneimittelnebenwirkungen immer einzelfallabhängig sind und eine pauschale Antwort an sich nicht getroffen werden kann. Es muss immer anhand des konkreten Sachverhaltes geprüft werden, welche Voraussetzungen vorliegen und ob sich daraus Ansprüche für den jeweiligen betroffenen Patienten ableiten lassen.

1. Berufsunfähigkeitsrente

Sofern es eine private Berufsunfähigkeitsversicherung ist, muss der konkrete Vertrag geprüft werden. Sofern die vertraglichen Voraussetzungen, und keine Ausschlussgründe, vorliegen, kann der Bezug einer Berufsunfähigkeitsrente möglich sein. Es kann auch eine gesetzliche Erwerbsminderungsrente über die gesetzliche Rentenversicherung in Betracht kommen. Auch in diesem Fall müssen jedoch bestimmte Voraussetzungen, beispielsweise die Erfüllung von Vorversicherungszeiten vorliegen.

2. Schadensersatz

Finanzielle Unterstützung ist eigentlich nur durch Schadensersatz/Schmerzensgeld möglich. Es gibt keine Einrichtung, an die sich Patienten wenden können, wenn sie Schäden durch Medikamente erlitten haben. Nur in wenigen Ausnahmefällen gibt es entsprechende Einrichtungen, die im Nachgang errichtet wurden, beispielsweise die Contergan-Stiftung, die finanzielle Entschädigungen an die Opfer auszahlt.

Rechtlich hat der Patient zwei Möglichkeiten: Zum einen kann er gegen den Arzt vorgehen. Dies wäre dann eine mögliche Haftung bei Vorliegen eines Behandlungs- oder Aufklärungsfehlers. Ein Aufklärungsfehler wäre dann anzunehmen, wenn der Arzt seiner Pflicht, den Patienten vor der Medikamenteneinnahme über mögliche Nebenwirkungen aufzuklären, schuldhaft nicht nachgekommen ist. Der Umfang der Aufklärung kann dabei aber unterschiedlich ausfallen. Ein Behandlungsfehler liegt vor, wenn der Arzt bei der Behandlung vom aktuellen medizinischen Facharztstandard zum Zeitpunkt der Behandlung abgewichen ist. Dies kann beispielsweise der Fall sein, wenn die Verordnung des Medikaments bei dem Patienten kontraindiziert war. Die Beweislast, dass ein Behandlungsfehler vorliegt, liegt grundsätzlich beim Patienten. Ob ein Behandlungsfehler vorliegt, ist eine medizinische Beurteilung. Der Nachweis wird daher in der Regel durch ein medizinisches Gutachten geführt. Der Patient kann ein solches Gutachten außergerichtlich beispielsweise durch die Gutachter- und Schlichtungsstelle der Landesärztekammer erhalten. Sofern er gesetzlich versichert ist, kann er sich auch über die Krankenkasse an den Medizinischen Dienst der Krankenkasse (MDK) wenden. Beide Verfahren sind für den Patienten kostenfrei. Die Durchführung des Verfahrens vor der Schlichtungsstelle bedarf jedoch der Zustimmung aller Parteien, also auch des Arztes sowie dessen Haftpflicht-

versicherung. Zudem darf noch kein gerichtliches Verfahren anhängig oder eine Strafanzeige gestellt worden sein. Zudem kann der Patient auch gerichtlich vorgehen. Sofern keine eintrittspflichtige Rechtsschutzversicherung besteht, müssen die anfallenden Kosten jedoch selbst getragen werden, sodass ein Kostenrisiko besteht. Sofern ein Betrag über 5000,00 Euro eingeklagt wird, muss die Klage zudem vor dem Landgericht erhoben werden. In diesem Fall muss sich der Patient von einem Anwalt vertreten lassen. Der Patient kann sich auch an den Pharmakonzern wenden. Nach dem Arzneimittelgesetz besteht eine Gefährdungshaftung bereits, wenn Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden. Auch diese Haftung gilt jedoch nicht uneingeschränkt, sondern es müssen verschiedene weitere Voraussetzungen vorliegen. Der Patient kann sich zunächst direkt an das Pharmaunternehmen wenden und den Sachverhalt schildern. Gegebenenfalls prüft das Unternehmen aufgrund der Schilderung, ob ein Ersatzanspruch besteht. Alternativ kann der Patient klagen. Dies wäre jedoch mit den oben beschriebenen Kosten verbunden. Eine außergerichtliche kostenfreie Möglichkeit zur Prüfung gibt es in dieser Konstellation nicht.

3. Hartz IV

Sofern keine andere Absicherung besteht und der Patient nicht mehr arbeitsfähig ist, kann es möglich sein, dass er ausschließlich durch die Grundsicherung, also Hartz IV, abgesichert wird.

der Fluorchinolone entscheiden wird. Sowohl Bayer (Hersteller von Ciprobay® und Avalox®) als auch Sanofi (Hersteller von Tavanic® und Tarivid®) signalisierten auf Nachfrage die Bereitschaft, konstruktiv mit den Behörden zusammenzuarbeiten. Bayer ist jedoch davon überzeugt, „dass die derzeit zugelassenen Produktinformationen für Ciprofloxacin und Moxifloxacin das Nutzen-Risiko-Profil in den zugelassenen Indikationen korrekt widerspiegeln.“ Auch Sanofi erinnert daran, dass die Bewertung des Nutzen-Risiko-Profils für Levofloxacin und

Ofloxacin immer positiv ausgefallen ist. Eine medizinische Erklärung für die beobachteten Nebenwirkungen hat man indes nicht. „Sofern Patienten der Meinung sind, durch die Einnahme eines unserer Arzneimittel eine Nebenwirkung erlitten zu haben, und sich bei Sanofi melden, wird versucht, mit dem Betroffenen eine Klärung des medizinischen Sachverhaltes zu erlangen.“ Die Empfehlung des Pharmakovigilanz-Ausschusses (PRAC) wird im Februar 2018 erwartet. Das Ergebnis erfahren Sie selbstverständlich in der DAZ. Im Interview auf Seite 46 speku-

liert Professor Dr. Winfried Kern, Leitender Arzt in der Abteilung Infektiologie am Universitätsklinikum Freiburg und Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), vorab schon einmal über die Zukunft der Fluorchinolone in Deutschland. |

Quelle

E-Mail-Verkehr mit der Unabhängigen Patientenberatung Deutschland (UPD) sowie den Firmen Bayer und Sanofi
Schwabe U et al. Arzneiverordnungs-Report 2017, Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017