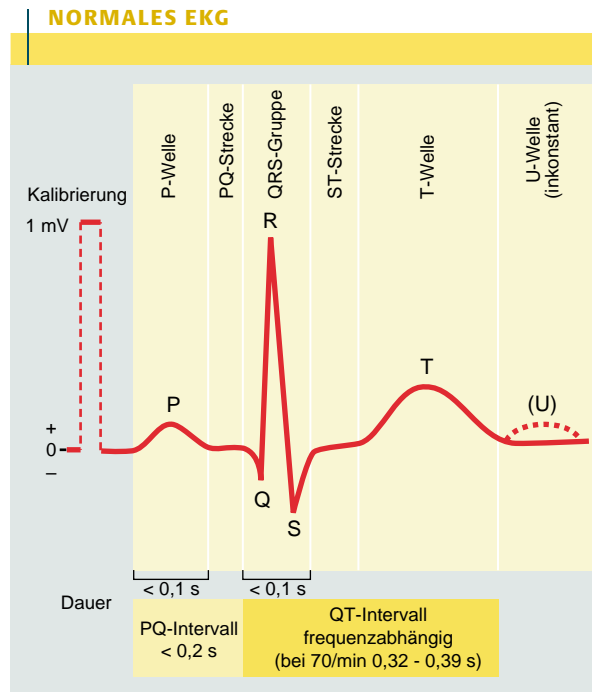


Im Rahmen der ambulanten oder stationären Therapie mit Chinolonen zählen Reaktionen des Gastrointestinaltraktes, des ZNS und der Haut zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen. Insgesamt sind die heute üblichen Chinolone hinsichtlich der Verträglichkeit ähnlich zu bewerten wie andere übliche Antiinfektiva, jedoch bestehen einige spezifische Risiken für seltene unerwünschte Wirkungen, die zum Beispiel bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen beachtet werden müssen.



Chinolone verursachen dosisabhängig eine Verlängerung des QT-Intervalls.
Aus: Thews, Mutschler, Vaupel: Anatomie Physiologie, Pathophysiologie des Menschen (WVG 1999)

Gut verträglich oder risikoreich?

Unerwünschte Wirkungen der Chinolone

RALF STAHLMANN | KAI RIECKE

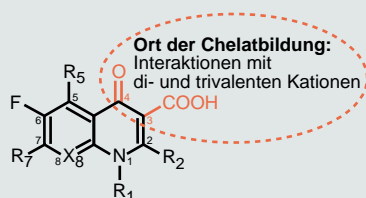
Bekanntlich weisen alle Arzneimittel neben der erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf. In dieser Hinsicht machen Antiinfektiva keine Ausnahme. So muss beispielsweise bei allen Penicillinen und Cephalosporinen mit allergischen Reaktionen gerechnet werden. Aminoglykosid-Antibiotika besitzen ein Potenzial für nephro- und ototoxische Wirkungen und Erythromycin verursacht relativ häufig gastrointestinale Beschwerden.

QT-INTERVALL

Das QT-Intervall lässt sich im EKG ablesen und ist definiert als die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Q-Zacke (Depolarisation) und dem Ende der T-Zacke (Repolarisation) – es entspricht damit etwa der ventrikulären Systole. Der Normalwert ist geschlechtsabhängig und beträgt im Mittel etwa 450 msec bei Männern und etwa 470 msec bei Frauen. Das QT-Intervall unterliegt physiologischerweise einer erheblichen intraindividuellen Variabilität (ca. 15 bis 70 msec) und variiert mit der Herzfrequenz [unter Berücksichtigung der Herzfrequenz wird es als korrigiertes QT-Intervall (= QTc) bezeichnet].

Die genaue Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln ist in der Regel nicht zu ermitteln, weil die meisten Symptome auch spontan – ohne erkennbare Ursache – oder aufgrund der Erkrankung auftreten können. Am zuverlässigsten sind die Daten aus direkt vergleichenden Doppelblindstudien, doch kann aufgrund dieser Untersuchungen keine Aussage zu möglicherweise selten auftretenden Nebenwirkungen gemacht werden, da sie meist nur einige hundert Patienten erfassen. Um fundierte Aussagen zum Risiko unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln machen zu können, sind daher Informationen aus verschiedenen Quellen wichtig: Von den toxikologischen Daten über die Ergebnisse der klinischen Prüfung bis zur kasuistischen Mitteilung nach der Zulassung. Solange ein neuer Wirkstoff nicht breit angewandt worden ist, kann keine endgültige Aussage zur Verträglichkeit gemacht werden. Der *postmarketing surveillance* kommt eine wichtige Rolle im Rahmen der Arzneimittelsicherheit zu, wie die Beispiele Temafloxacin, Trovafloxacin und Grepafloxacin zeigen. Diese drei Chinolone wurden in den Jahren 1992 und

ABB. 1 GEMEINSAME STRUKTUR DER CHINOLONE



Die Bildung von Chelatkomplexen erfolgt über die funktionellen Gruppen in den Positionen 3 und 4 des Moleküls. Stabilitätskonstanten der Chelatkomplexe:
 $\text{Cu}^{2+} > \text{Fe}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Fe}^{3+} > \text{Al}^{3+}$

1999 jeweils einige Monate nach der Einführung aufgrund verschiedener, schwerwiegender unerwünschter Wirkungen wieder vom Markt genommen.

In dieser Übersicht sollen die wichtigsten Chinolon-assoziierten Risiken und Unverträglichkeitsreaktionen dargestellt werden. Neben den klinischen Erfahrungen werden auch neuere Erkenntnisse zu mechanistischen Aspekten aufgeführt. Ein Schwerpunkt soll auf den Erfahrungen mit den Chinolonen der Gruppen III (Levofloxacin) und IV (Moxifloxacin, Gatifloxacin) liegen. Ausführlichere Zusammenfassungen zu dieser Problematik wurden an anderer Stelle publiziert [1 – 4].

Ein charakteristisches Merkmal der Chinolone ist ihre Fähigkeit, mit di- und trivalenten Kationen Chelatkomplexe zu bilden (Abb. 1). Dies ist eine Voraussetzung für ihre antibakterielle Aktivität, denn sie binden vermutlich über eine „Magnesiumbrücke“ an den Komplex aus DNA und den Topoisomerasen II und IV in der Bakterienzelle. Daher wird es wohl keine antibakteriell wirksamen Chinolone ohne Affinität zu Metallkationen geben können. Auch einige unerwünschte Wirkungen der Chinolone scheinen mit ihren Chelat-bildenden Eigenschaften zusammenzuhängen. Darauf soll im folgenden an entsprechenden Stellen hingewiesen werden.

Daten aus Doppelblindstudien mit neueren Chinolonen bei Infektionen der Atemwege

Da die Daten aus größeren Doppelblindstudien auch unter dem Aspekt der Verträglichkeit von besonderem Interesse sind, werden sie in der Abb. 2 zusammenfassend dargestellt. Dabei wurden nur Studien mit neueren Chinolonen bei Patienten mit akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis berücksichtigt, bei denen pro Gruppe mehr als 100 Patienten untersucht wurden. Angegeben werden die Häufigkeiten der unerwünschten Reaktionen insgesamt, wobei der Kausalzusammenhang als „möglich“ oder „wahrscheinlich“ eingeschätzt wurde. Die Daten aus diesen Studien dürfen nur zwischen den Ergebnissen verschiedener Gruppen aus einer Studie verglichen werden. Da die Rate „unerwünschter Ereignisse“ je nach Indikation und anderen Einflüssen variiert, sind direkte Vergleiche zwischen den

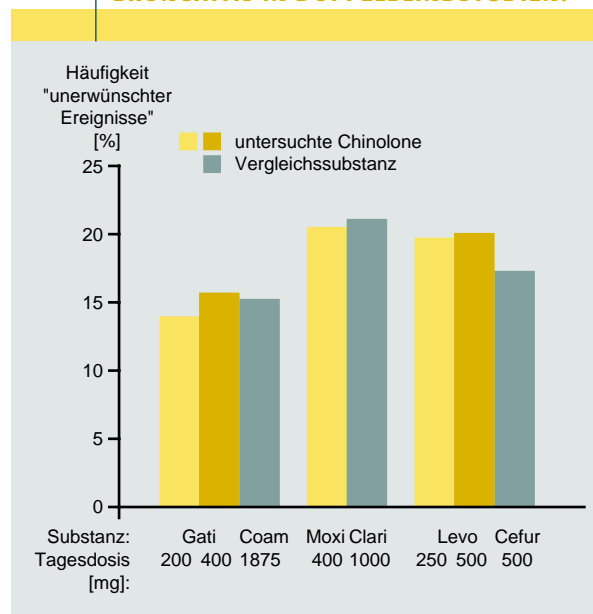
Ergebnissen aus verschiedenen Studien nicht sinnvoll. Auch hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, mit der der Untersucher den Kausalzusammenhang zwischen einem aufgetretenen Symptom und dem Arzneimittel eingestuft hat, gibt es Unterschiede zwischen den Studien, die in solchen Veröffentlichungen meist nicht im Detail beschrieben sind.

Analysiert man die Unverträglichkeitsreaktionen etwas genauer, lässt sich feststellen, dass es sich ganz überwiegend um relativ leichte, vorübergehende Störungen des Gastrointestinaltraktes oder um ZNS-Reaktionen handelt.

Gastrointestinale Störungen

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und andere Reaktionen des Gastrointestinaltraktes gehören zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen während der Therapie mit antibakteriell wirksamen Antiinfektiva. Dies gilt auch für die Behandlung mit Chinolonen. Im Vergleich zu anderen Gruppen von antibakteriell wirksamen Arzneimitteln mit breitem Spektrum (z.B. Penicilline oder Cephalosporine) sind die In-

ABB. 2 VERTRÄGLICHKEIT VON FLUORCHINOLONEN BEI PATIENTEN MIT PURULENTER BRONCHITIS IN DOPPELBLINDSTUDIEN.



Angegeben wird die Häufigkeit (%) der aufgetretenen „unerwünschten Ereignisse“ („adverse events“); der Kausalzusammenhang mit der Einnahme des Medikamentes wurde dabei nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit geschätzt (möglich oder wahrscheinlicher Zusammenhang). Da die Bedingungen der einzelnen Studien sich zum Teil erheblich unterscheiden, ist ein Vergleich der Daten nur zwischen den Gruppen aus einer Studie möglich. Aufgrund des Doppelblind-designs der Studien kann davon ausgegangen werden, dass der „Fehler“ bei der Abschätzung des Kausalzusammenhanges in den Gruppen aus einer Studie etwa gleich ist [22, 23 sowie unveröffentlichte Daten der Fa. Grünenthal]. Gati = Gatifloxacin, Coam = Coamoxiclav, Moxi = Moxifloxacin, Clari = Clarithromycin, Levo = Levofloxacin, Cefur = Cefuroximaxetil

zidenzen an Diarrhoen nach Chinolonen eher niedrig. Unklar bleibt in den meisten Fällen, inwieweit Störungen des oberen Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen) auch durch eine Wirkung der Chinolone auf das ZNS erklärt werden können.

ZNS-Reaktionen

Alle bekannten Chinolone besitzen ein neurotoxisches Potenzial. Diese unerwünschten Wirkungen wurden bereits früher bei den nicht-fluorierten Derivaten beschrieben. Das Spektrum der ZNS-Störungen, die unter einer Chinolon-Therapie auftreten können, reicht von leichten Reaktionen, wie Kopfschmerzen, Benommenheit (*dizziness*), Müdigkeit oder Schlaflosigkeit bis zu ernstesten Zwischenfällen. Diese sind selten (< 0,5 %), doch wurden im Zusammenhang mit einer Chinolon-Behandlung auch psychotische Reaktionen mit Halluzinationen oder Depressionen sowie Krampfanfälle beschrieben [3, 5].

Die ZNS-Wirkungen der Chinolone treten dosisabhängig auf. Dies wird zum Beispiel an den Ergebnissen einer Doppelblindstudie mit Fleroxacin deutlich, die durchgeführt wurde, um die optimale Dosierung dieser Substanz zu ermitteln. Die Teilnehmer wurden 7 Tage lang einmal täglich mit 400, 600 oder 800 mg Fleroxacin behandelt. Eine ausgeprägte Schlaflosigkeit wurde bei 2 von 26 (8 %) der Patienten beobachtet, die mit 400 mg behandelt worden waren, jedoch bei 16 von 26 Patienten (62 %), die die höchste Dosis bekommen hatten. Aufgrund der erheblichen ZNS-Wirkungen kann Fleroxacin in höheren Dosierungen nicht verwendet werden [6].

Der Mechanismus der neurotoxischen Wirkungen ist nicht im Detail geklärt, obwohl in den vergangenen 20 Jahren umfangreiche Versuche zu dieser Problematik durchgeführt wurden. In einigen neueren Arbeiten wurde das neurotoxische Potenzial diverser Chinolone an Hippocampus-Präparaten aus dem Gehirn von Ratten untersucht. Die Bestimmung der Feldpotenziale in der CA1-Region des Hippocampus erlaubt einen objektiven Vergleich der Wirkungen verschiedener Chinolone und gestattet darüber hinaus, andere Einflüsse (z.B. Elektrolytkonzentrationen) zu untersuchen. Ofloxacin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin erhöhten die *Spike*-Amplitude nur geringfügig, wohingegen Trovafloxacin, Clinafloxacin und einige Prüfpräparate deutlich stärkere exzitatorische Effekte verursachten. Leichte Veränderungen der Magnesiumkonzentration führten zu einer deutlichen, synergistischen Verstärkung der Chinolon-Effekte [7].

Hautreaktionen (Hypersensitivität, Phototoxizität)

Besondere Aufmerksamkeit haben die phototoxischen Effekte der Chinolone erhalten. Sie haben in einigen Fällen dazu geführt, dass die klinische Entwicklung nicht fortgeführt

oder die Indikationen eingeschränkt wurden. Die wesentlichen Struktur-/Wirkungsbeziehungen sind mittlerweile recht gut bekannt. In entsprechenden Tiermodellen oder durch *In-vitro*-Versuche konnten die potenziell besonders photolabilen und damit phototoxischen Chinolone identifiziert werden. Hierzu zählen zum Beispiel Derivate mit einer Halogensubstitution in Position 8 des Grundgerüsts, wie Fleroxacin, Lomefloxacin, Sparfloxacin und Clinafloxacin [8].

Extrem photolabile Chinolone weisen ein photomutagenes und photokanzerogenes Potenzial auf. Obwohl die Bedeutung dieses experimentellen Befundes für den Menschen unklar ist und unter üblichen therapeutischen Bedingungen (relativ niedrige Dosis, kurze Therapiedauer, meist nur geringe UV-Exposition) wahrscheinlich nur ein geringes Risiko besteht, sollten Chinolone, die in Position 8 mit Fluor oder Chlor substituiert sind, nur zurückhaltend angewendet werden. Auf jeden Fall muss eine Sonnenlichtexposition vermieden werden. Photostabile Chinolone sind zu bevorzugen [3].

Kardiotoxizität, Verlängerung des QT-Intervalls

Da die kardiotoxischen Wirkungen einiger Chinolone zur Indikationseinschränkung bei Sparfloxacin beigetragen und sogar zur Marktrücknahme von Grepafloxacin geführt haben, soll hier etwas detaillierter auf die Wirkung der Chinolone am Herzen eingegangen werden. Sie verursachen dosisabhängig eine Verlängerung des QT-Intervalls. Obwohl offenbar relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Chinolonen hinsichtlich dieser Wirkung bestehen, sind umfangreiche, vergleichende Studien nach wie vor nicht verfügbar.

Chinolone können in therapeutischen Dosierungen zu einer *geringen* Verlängerung des QT-Intervalls führen, die wahrscheinlich über eine Hemmung des verzögerten Kaliumausstroms zustande kommt. Die mittlere Verlängerung wird nach Gabe von Moxifloxacin zum Beispiel mit 6 ± 26 msec angegeben [9]. Angesichts der erheblichen Variabilität des Effektes macht die Angabe von Mittelwert und Standardabweichung wenig Sinn, gibt aber einen Hinweis darauf, dass die Daten nicht einer Normalverteilung entsprechen. Entscheidend für eine Risikobewertung ist *nicht* eine *im Mittel* geringe Verlängerung des Intervalls, sondern die Angabe, bei wie vielen Patienten eine *deutliche* Verlängerung erfolgt. Nach heute oft angewandten Kriterien muss es als eine deutliche Verlängerung angesehen werden, wenn das QTc-Intervall zum Beispiel > 500 msec beträgt oder um mehr als 60 msec (bzw. 15 %) verlängert wurde. Im Vergleich mit anderen Antibiotika zeigte sich, dass nach Moxifloxacin die Beeinflussung des QT-Intervalls ähnlich war, wie nach Gabe von Clarithromycin. Das Phänomen betrifft also nicht nur die Chinolone, sondern wird auch nach Gabe von Makroliden beobachtet [9].

CHINOLONE MIT EINEM HALOGENSUBSTITUENTEN AN POSITION 8 SOLLTEN NUR ZURÜCKHALTEND ANGEWENDET WERDEN, DA SIE BESONDERS PHOTOLABIL UND DAMIT PHOTOTOXISCH SIND.

Eine geringe Chinolon-verursachte QT-Verlängerung von z.B. 6 msec ist nicht mit Symptomen verbunden und ist nicht als unerwünschte Wirkung anzusehen. Grundsätzlich muss aber eine deutliche QT-Verlängerung als Risikofaktor angesehen werden, der zu schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen beitragen kann. Als Folge einer *ausgeprägten* Verlängerung des QT-Intervalls (z.B. auf Werte von > 500 msec) steigt das Risiko für potenziell tödliche Arrhythmien (*Torsades de pointes*).

Vor diesem Hintergrund dürfen die Chinolon-verursachten QT-Verlängerungen nicht ignoriert werden. Wenn weitere Risikofaktoren hinzukommen, etwa eine gleichzeitige Behandlung mit Antiarrhythmika der Klassen IA (Chinidin, Procainamid) oder III (Amiodaron, Sotalol), könnte eine Chinolon-Therapie zur Entwicklung lebensbedrohlicher Arrhythmien beitragen. Es ist daher eine wichtige Aufgabe für Ärzte und Apotheker, darauf zu achten, dass keine gleichzeitige Therapie mit diesen beiden Medikamentengruppen erfolgt. In den neueren Fachinformationen für Chinolon-Präparate wird außerdem darauf hingewiesen, dass diese Chinolone nicht bei Patienten mit einer angeborenen Verlängerung des QT-Intervalls angewandt werden dürfen sowie bei Patienten mit Störungen im Elektrolythaushalt (insbesondere bei Hypokaliämie!), Herzrhythmusstörungen in der Anamnese und anderen kardialen Vorerkrankungen.

Wirkungen auf das Muskel-Skelettsystem (Arthropathie, Tendopathie)

Chinolone wirken bei juvenilen Versuchstieren toxisch auf den unreifen Gelenkknorpel (Abb. 3). Da die erforderlichen Dosierungen, bzw. die korrespondierenden Plasmaspiegel, relativ nahe an den therapeutischen Dosierungen (bzw. Konzentrationen) liegen, ist aus den tierexperimentellen Befunden eine Kontraindikation für Kinder und Jugendliche abgeleitet worden. Es konnte experimentell gezeigt werden, dass Chinolone diese Schäden offenbar als Folge einer Chelatbildung mit Magnesiumionen und eines funktionellen Mg^{2+} -Mangels im Knorpelgewebe verursachen. Die Verabreichung eines Magnesiummangelfutters führt bei den Versuchstieren zu den gleichen Schäden, wie die Behandlung mit einem Chinolon [10]. Durch zusätzliche Gabe von Magnesium lassen sich jedoch die Chinolon-verursachten Knorpelschäden in ihrer Inzidenz und in ihrem Ausmaß reduzieren [11]. Es ist ferner von Interesse, dass die Wirkungen eines durch Futter hervorgerufenen Magnesiummangels und die Gabe eines Chinolons synergistische Auswirkungen zeigen [12].

Die Erfahrungen beim Menschen hinsichtlich der knorpelschädigenden Wirkung der Chinolone sind widersprüchlich. Am umfangreichsten sind die Kenntnisse mit Ciprofloxacin bei Kindern mit Mukoviszidose. Nach diesen klinischen Erfahrungen besteht mit Ciprofloxacin kein ausgeprägtes Risiko für akute, klinisch erkennbare Gelenk-

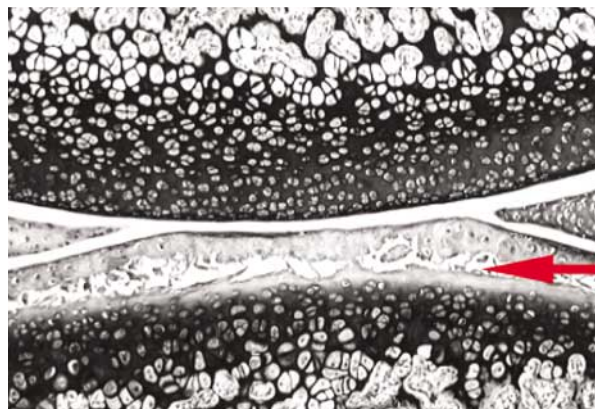


ABB. 3 Chinolon-verursachte Schädigung des Gelenkknorpels im Kniegelenk einer etwa 4 Wochen alten Ratte. Während im oberen Teil des Gelenks der Knorpel intakt ist, lässt sich im unteren Teil eine eindeutige Läsion erkennen, die durch eine Rissbildung charakterisiert ist (Pfeil). Typisch ist auch die Abnahme der Anfärbbarkeit mit Toluidinblau, was auf einen Verlust von Proteoglykanen hinweist.

schäden. Die Inzidenz von Arthralgien lag bei 1,5 %, doch muss vermutet werden, dass in den meisten dieser Fälle eher die Erkrankung als das Arzneimittel zu den Beschwerden geführt hat [z.B. 13]. Da sich Chinolone hinsichtlich ihrer Kinetik zum Teil erheblich unterscheiden und hinsichtlich des Mechanismus der Chondrotoxizität noch größere Unklarheiten bestehen, sollten die Erfahrungen mit Ciprofloxacin bei Mukoviszidose-Patienten nicht im Sinne einer generellen „Anwendbarkeit von Chinolonen bei juvenilen Patienten“ verallgemeinert werden. Es gibt durchaus klinische Hinweise, dass zumindest einige Chinolone (z.B. Pefloxacin) in üblicher Dosierung auch beim Menschen zu Gelenksbeschwerden führen können [14 – 16].

Abgesehen von Gelenkschäden können Chinolone andere toxische Effekte an Bindegewebsstrukturen verursachen. Veränderungen an der Epiphysenfuge wurden nach Behandlung mit Trovafloxacin oder Ofloxacin bei Ratten be-

schrieben, wenn diese in den ersten Lebenswochen behandelt wurden. Die Effekte waren mit irreversiblen Wachstumsstörungen verbunden [3, 17].

Kasuistiken von Tendinitis und Rupturen der Achillessehne sind nach Behandlung mit Chinolonen bereits vor Jahrzehnten beschrieben worden. In einer umfangreichen, relativ aktuellen Auswertung der Daten von insgesamt mehr als 10.000 Patienten aus Allgemeinpraxen in den Niederlanden konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Tendinitis der Achillessehne nach Behandlung mit Ofloxacin ermittelt werden. Eine Tendinitis wurde bei 4 von 418 Ofloxacin-behandelten Patienten beobachtet (ca. 1 %!), war jedoch nach Ciprofloxacin, Norfloxacin oder Antibiotika aus anderen Klassen seltener [18]. Neuere Chinolone, wie

CHINOLONE DÜRFEN NIE ZUSAMMEN MIT ANTIARRHYTHMIKA DER KLASSE IA (CHINIDIN, PROCAINAMID) ODER III (AMIODARON, SOTALOL) EINGENOMMEN WERDEN.

Levofloxacin oder Moxifloxacin, wurden in dieser Untersuchung nicht erfasst.

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen scheint bei Patienten mit höherem Lebensalter (> 60 Jahre) bei gleichzeitiger Anwendung von Glucocorticoiden und bei Patienten

OFLOXACIN VERURSACHT HÄUFIGER EINE TENDINITIS ALS CIPROFLOXACIN, NOR- FLOXACIN ODER ANTIBIOTIKA EINER ANDEREN KLASSE.

mit chronischen Nierenerkrankungen ein erhöhtes Risiko für Tendopathien zu bestehen. Da bisher aber keine gezielten Studien zu dieser Problematik

durchgeführt wurden, muss ein erhebliches Maß an Unsicherheit hinsichtlich einer rationalen Beurteilung dieser toxischen Chinolon-Wirkung festgestellt werden [19].

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass auch die Chinolon-induzierten Veränderungen in der Achillessehne bei einem gleichzeitig bestehendem Magnesiummangel stärker ausgeprägt waren. Die Effekte persistieren nach einmaliger Gabe eines Chinolons über mehrere Monate, wie sich mit biochemischen Methoden ebenso nachweisen ließ, wie mit Hilfe der Elektronenmikroskopie [20, 21].

Zusammenfassung

Im Rahmen der ambulanten oder stationären Therapie mit Chinolonen zählen Reaktionen des Gastrointestinaltraktes, des ZNS und der Haut zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen. Insgesamt treten unerwünschte Wirkungen nach Chinolonen etwa ebenso häufig auf, wie nach Gabe anderer antibakteriell wirksamer Arzneimittel. Gewisse Risiken aufgrund eines entsprechenden toxischen Potenzials bestehen durch die Wirkungen einiger Substanzen dieser Arzneimittelgruppe auf das Herz-Kreislaufsystem (z.B. QT-Verlängerung) bzw. die Ausscheidungsorgane Niere und Leber. Schließlich sind die Nebenwirkungen der Chinolone auf Knorpel und Sehnen (Tendinitis, Rupturen) zu berücksichtigen, sie kommen offenbar durch die Bildung von Chelatkomplexen mit di- und trivalenten Kationen (z.B. Magnesium) zustande. Bei der Abgabe von Chinolon-haltigen Präparaten in der Apotheke sollte darauf geachtet werden, dass nicht gleichzeitig Antiarrhythmika der Klassen I und III (QT-Verlängerung!) oder mineralische Antacida angewandt werden (reduzierte Bioverfügbarkeit!). Insgesamt sind die heute üblichen Chinolone also hinsichtlich der Verträglichkeit ähnlich zu bewerten, wie andere übliche Antiinfektiva, jedoch bestehen einige spezifische Risiken für seltene unerwünschte Wirkungen, die zum Beispiel bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen beachtet werden müssen.

Zitierte Literatur

- [1] Breen, J., Skuba, K., Grasela, D.: Safety and tolerability of gatifloxacin, an advanced-generation, 8-methoxy fluoroquinolone. *J. Resp. Dis.* 20 (1999) 70-76.
- [2] Lipsky, B.A., Baker, C.A.: Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin. Infect. Dis.* 28 (1999) 352-364.
- [3] Stahlmann, R., Lode, H.: Safety overview. Toxicity, adverse effects, and drug interactions. In: *The Quinolones*. (V. Andriole, ed.). (2000) 3rd edition, Chapter 14, Academic Press, San Diego et al., pp 398-453.
- [4] Stahlmann, R., Höffler, D.: Unerwünschte Wirkungen und Risiken von Fluorchinolonen. *Deutsches Ärzteblatt* 45 (2000) A3022-A3026.
- [5] Lode, H.: Potential interactions of the extended-spectrum fluoroquinolones with the CNS. *Drug Safety* 21 (1999) 123-135.
- [6] Bowie, W.R., Willetts, V., Jewesson, P.J.: Adverse reactions in a dose-ranging study with a new long-acting fluoroquinolone, fleroxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33 (1989) 1778-1782.
- [7] Schmuck, G., Schürmann, A., Schlüter, G.: Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (1998) 1831-1836.
- [8] Domagala, J.M.: Structure-activity and structure-side-effect relationship for the quinolone antibacterials. *J. Antimicrob. Chemother.* 33 (1994) 685-706.
- [9] Church, D., Haverstock, D., Andriole, V.T.: Moxifloxacin: a review of its safety profile based on worldwide clinical trials. *Today's Ther. Trends* 18 (2000) 205-223.
- [10] Stahlmann, R., Förster, C., Shakibaei, M., Vormann, J., Günther, T., Merker, H.-J.: Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical with quinolone-induced arthropathy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39 (1995) 2013-2018.
- [11] Stahlmann, R., Schwabe, R., Pfister, K., Lozo, E., Shakibaei, M., Vormann, J.: Supplementation with magnesium and tocopherol diminishes quinolone-induced chondrotoxicity in immature rats. *Drugs* 58, Suppl. 2 (1999) 393-394.
- [12] Schwabe, R., Lozo, E., Baumann-Wilschke, I., Stahlmann, R.: Chondrotoxicity and target tissue kinetics of ofloxacin in immature rats after multiple doses. *Drugs* 58, Suppl. 2 (1999) 385-387.
- [13] Hampel, B., Hullmann, R., Schmidt, H.: Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use – safety report. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 16 (1997) 127-129.
- [14] Burkhardt, J.E., Walterspiel, J.N., Schaad, U.B.: Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin. Infect. Dis.* 25 (1997) 1196-1204.
- [15] Pertuiset, E., Lenoir, G., Jehanne, M., Douchan, F., Guillot, M., Menkes, C.J.: Tolerance articulaire de la pefloxacin et de l'ofloxacin chez les enfants et adolescents atteints de mucoviscidose. *Rev. Rheumat.* 56 (1989) 735-740.
- [16] Stahlmann, R., Lode, H.: Safety of quinolones. *The Lancet* 352 (1998): 1313 (Letter).
- [17] Riecke, K., Lozo, E., Shakibaei, M., Baumann-Wilschke, I.: Fluoroquinolone-induced lesions in the epiphyseal growth plates of immature rats. *ASM, 40th ICAAC* (2000) Abstract 276.
- [18] van der Linden, P.D., van de Lei, J., Nab, H.W., Knol, A. et al.: Achilles tendinitis associated with fluoroquinolones. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 48 (1999) 433-437.
- [19] Kahn, M.F., Hayem, G.: Tendons and fluoroquinolones – unresolved issues. *Rev. Rhum. (Engl. Ed.)* 64 (1997) 437-439.
- [20] Shakibaei, M., Pfister, K., Schwabe, R., Vormann, J., Stahlmann, R.: Ultrastructure of Achilles tendons of rats treated with ofloxacin and fed a normal or magnesium-deficient diet. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44 (2000) 261-266.
- [21] Stahlmann, R., Shakibaei, M.: Fluorchinolon-induzierte Tendopathien – klinische und experimentelle Aspekte. *Chemotherapie J.* 4 (2000) 140-147.

- [22] Shah, P.M., Maesen, F.P.V., Dolmann, A., Vetter, N., Fiss, E., Wesch, R.: Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J. Antimicrob. Chemother.* 43 (1999) 529-539.
- [23] Wilson, R., Kubin, R., Ballin, I., Deppermann, K.-M., Bassaris, H.P., Leophonte, P., Ad Schreurs, J.M., Torres, A., Sommerauer, B.: Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 44 (1999) 501-513.

Die Autoren



Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann (geb. 1950); 1968 – 1974 Pharmaziestudium an der Universität Hamburg; 1974 Approbation als Apotheker; 1974 – 1980 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin; 1980 Approbation als Arzt; 1979 – 1981 Promotion bei Prof. Dr. H. Lode, Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin; 1980 – 1992 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Toxikologie und Embryopharmakologie der FU Berlin; 1989 Habilitation für das Fach Pharmakologie und Toxikologie; 1990 Anerkennung als Arzt für Pharmakologie und Toxikologie; 1992 – 1993 Visiting Associate Professor; Purdue University, Dept. Pharmacology and Toxicology, West Lafayette, IN, USA; 1993 – 1997 Wissenschaftlicher Assistent (C1) am Institut für Toxikologie und Embryopharmakologie der FU Berlin; 1995 Außerplanmäßiger Professor (FU Berlin); 1997 – 2000 Wissenschaftlicher Oberassistent (C2) am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie (FU Berlin); seit 2000 Universitätsprofessor (C3) für Pharmakologie und Toxikologie



Dr. med. Kai Riecke (geb. 1969); 1987 – 1994 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin; 1996 Approbation als Arzt; 1995 – 1996 Arzt im Praktikum bei Prof. Dr. H. Lode, Zentralklinik Emil von Behring, Dept. Lungenklinik Heckeshorn, Berlin; seit 1996 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Abt. Toxikologie der Freien Universität Berlin; 1998 Promotion.

Anschrift

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Freie Universität Berlin
Garystr. 5
14195 Berlin