

# Keine Indikation zur Gabe eines Fluorchinolons

*Antibiotika wurden in der Vergangenheit in der primären Versorgung über Jahre nicht nur zu häufig, sondern auch zu unkritisch verordnet. Insbesondere der Einsatz von Fluorchinolonen geriet wegen ihrer erheblichen möglichen Nebenwirkungen zunehmend in die Kritik. Das erhöhte Risiko des Einsatzes von Fluorchinolonen sollte dabei nur in Kauf genommen werden, wenn kein anderes Mittel in Frage kommt. Die Vielzahl der Verordnungen lässt darauf schließen, dass Fluorchinolone nicht entsprechend ihrer Indikation nur bei schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Erkrankungen verordnet wurden.*

**von Werner Jörgenhaus,  
Johannes Köbberling, Peter Lange  
und Beate Weber**

Die Gutachterkommission für ärztliche Behandlungsfehler bei der Ärztekammer Nordrhein war in jüngster Zeit mit zwei Fällen befasst, in denen die Patienten den Vorwurf erhoben hatten, anlässlich eines grippalen Infekts und damit ohne Indikation mit einem Fluorchinolon antibiotisch behandelt worden zu sein und dadurch unter anderem Sehnenveränderungen erlitten zu haben. Beide Patienten beanstandeten außerdem, insbesondere über die möglichen Nebenwirkungen des Medikaments nicht aufgeklärt worden zu sein.

## Fall I

Im ersten Fall warf ein 29-jähriger Patient einem Facharzt für Allgemeinmedizin vor, dass er im Jahre 2017 verursacht durch die Behandlung mit Ciprofloxacin neben Verdauungsproblemen, allergischen Symptomen wie Juckreiz und Atembeschwerden anhaltende Beschwerden am rechten Unterarm und Handgelenk erlitten habe.

## Sachverhalt

Laut der Karteikarte konsultierte der Patient den im Verfahren belasteten Arzt

am 10. Oktober wegen Glieder- und Kopfschmerzen. Die Tonsillen waren gerötet. Als Diagnose wurde ein grippaler Infekt niedergelegt. Am 27. Oktober stellte sich der Patient erneut vor. Eingetragen wurde: „weiter Hals, jetzt hus knarren Tonsillen entzündlich Atemgeräusch verstärkt, Lymphknoten rechts soweit sehr 2 cm S verschieblich“. Eine Diagnose wurde nicht vermerkt. Es erfolgte eine Verordnung von Ciprofloxacin 500 mg, 14 Stück zur zweimal täglichen Einnahme. Bei der nächsten Vorstellung am 10. November wurde dokumentiert „rhi ko hus“, was nach der nachgereichten Erläuterung des Arztes „Nasennebenhöhlenentzündung, Kopfschmerz, Bronchitis“ bedeuten sollte. Es erfolgte eine Blutuntersuchung zur Feststellung eventueller entzündlicher Veränderungen; der Verdacht bestätigte sich jedoch nicht.

Der Patient suchte am 6. Januar 2018 eine (nicht belastete) Notfallpraxis wegen seit einer Woche bestehender Schmerzen im Handgelenk auf. Dort wurde ein Salbenverband angelegt und Ibuprofen 400 mg verordnet. Am 10. und 15. Januar wurden in der Praxis des belasteten Arztes Zinkkleimverbände angelegt. Die dort am 19. Januar erneut erhobenen Entzündungswerte waren nicht und die Harnsäure minimal erhöht. Arbeitsunfähigkeit wurde bis zum 24. Januar unter der Diagnose „Sehnenscheidenentzündung“ und Überweisungen zum Röntgen und zum MRT des Handgelenks bescheinigt, wobei sich bei der Röntgenuntersuchung eine leichte Weitstellung im distalen Radioulnargelenk zeigte, die sich im MRT aber nicht bestätigte. Die letzte Konsultation erfolgte am 5. März mit der Verordnung von Allopurinol 100 und krankengymnastischer Übungsbehandlungen.

## Gutachtliche Bewertung

Die Gutachterkommission ist zu der Beurteilung gelangt, dass die Verordnung des Fluorchinolons nicht indiziert gewesen sei, da das Medikament wegen seiner möglichen erheblichen Nebenwirkungen nur der Behandlung komplizierter Infektionen vorbehalten bleiben sollte. Eine Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen des Antibiotikums sei nicht dokumentiert. Ein Ge-

sundheitsschaden, der mit praktischer Gewissheit durch die nicht indizierte Verabreichung des Medikaments verursacht wurde, sei nicht feststellbar.

## Indikation

Die Diagnose „Grippaler Infekt“ lässt eine Verordnung eines Antibiotikums nicht zu. Unter Berücksichtigung der Befunderhebung am 27. Oktober ist allerdings der Hinweis auf eine entzündliche Veränderung der oberen Atemwege einschließlich eines vergrößerten Lymphknotens dokumentiert worden, sodass möglicherweise die Indikation für eine antibiotische Behandlung gegeben sein konnte. Es wurden gemäß der Dokumentation der Behandlung an diesem Tag aber keine Befunde erhoben, die für eine komplizierte Infektion der oberen Luftwege gesprochen hätten und die den Einsatz des Reserveantibiotikums Ciprofloxacin hätten rechtfertigen können. Auch wurden keine weiteren diagnostischen Maßnahmen ergriffen, die eine komplizierte Infektion etwa durch laborchemische Diagnostik (Rachenabstrich oder CRP-Schnelltest) oder durch Erregernachweis ermöglicht hätten. Die Verordnung von Ciprofloxacin war damit nicht indiziert.

## Keine Aufklärung über Nebenwirkungen und Alternativen

Anlässlich der Verordnung des Antibiotikums hätte der Patient über die möglichen Nebenwirkungen des Medikaments und alternative Behandlungsmöglichkeiten mündlich aufgeklärt werden müssen. Da eine dahingehende Aufklärung nicht dokumentiert ist und vom Patienten bestritten wird, ist davon auszugehen, dass die gebotene Aufklärung nicht stattgefunden hat und damit die Einwilligung des Antragstellers in die Behandlung unwirksam ist.

## Gesundheitsschaden

Ein durch den Behandlungsfehler mit praktischer Gewissheit verursachter Gesundheitsschaden war allerdings nicht feststellbar. Die Beweislast trägt insoweit der antragstellende Patient. Die von ihm beklagten Beschwerden wie Juckreiz mit Atembeschwerden, Schlafstörungen und Beschwerden im Handgelenk sind zwar grundsätzlich Nebenwirkungen, die unter

der Einnahme des Antibiotikums Ciprofloxacin auftreten können. Die beklagten Nebenwirkungen sind aber nicht belegt. Ein kausaler Zusammenhang der beklagten Handgelenksbeschwerden mit der Einnahme von Ciprofloxacin ist nach Auffassung der Gutachterkommission eher unwahrscheinlich. Er konnte durch die zeitnah durchgeführte MRT-Untersuchung nicht bestätigt werden. Ein durch den Behandlungsfehler verursachter Gesundheitsschaden war damit nicht feststellbar.

## Fall 2

Im zweiten Fall hatte sich eine 75-jährige Patientin am 14. Februar 2015, einem Samstag, nachmittags in der Notfallambulanz einer Internistischen Klinik mit kolikartigen Oberbauchschmerzen vorgestellt und wurde dort stationär aufgenommen. Ein ärztlicher Aufnahmebefund ist nicht dokumentiert. Laut der Pflegedokumentation meldete sich die Patientin abends mit erneuten Koliken. Am anderen Tag wurden typische Beschwerden eines grippalen Infektes geäußert, die mit Paracetamol effektiv behandelt werden konnten. Der an diesem Tag erhobene serologische Test zum Nachweis von Influenzaviren zeigte am selben Tag ein positives Ergebnis für Influenza A-Viren. Mehrfach gemessene Temperaturerhöhungen wurden jeweils mit physikalischen Maßnahmen und weiter mit Paracetamol behandelt.

Die ärztliche Dokumentation weist für den 15. Februar einen lokalen Druckschmerz im rechten Oberbauch sowie Husten und bronchitische Rasselgeräusche aus. Am 16. Februar wird von der Patientin gelblicher Auswurf angegeben und es erfolgt eine Laborkontrolle. Auf Anordnung des Chefarztes sollte bei Anstieg des CRP Amoxiclav® verabreicht werden, was dann ab dem Abend des 16. Februar erstmalig geschah. Wegen einer allergischen Hautreaktion fand am 17. Februar eine Umstellung auf 2 x 500 mg/Tag Levofloxacin (Tavanic®) statt. Notiert wurde, dass die Patientin Levofloxacin „bisher gut vertragen habe“. Die Patientin wurde über die Umstellung des Antibiotikums auf Tavanic® unterrichtet. Das Antibiotikum wurde bis zur Entlassung am 23. Februar verabreicht. Die Laboruntersuchungen zeigten auch im Verlauf keine Erhöhung der Leukozyten. Der CRP-Wert war von 1,2 mg/dl auf 7,7 mg/dl (normal < 0,5 mg/dl) angestiegen. Nach der Entlassung trat am 10. März bei der Patientin eine akute Achillessehnenruptur auf, die operativ versorgt wurde.

Die Antragsgegner wiesen den Behandlungsfehlervorwurf und die Aufklärungsrüge zurück. Die Patientin sei gemäß der im Zeitpunkt der Behandlung maßgeblichen S3-Leitlinie der AWMF behandelt worden, die bei einer ambulant erworbenen Pneumonie ein Betalaktamantibiotikum plus gegebenenfalls ein Makrolid

vorsähe. Alternativ könne auch ein Chinolon gegeben werden.

Die Patientin machte geltend, dass ab dem 18. Februar die Antibiotikagabe bei rückläufiger Symptomatik nicht mehr indiziert gewesen sei. Sie habe bereits zu Beginn der Behandlung über Schmerzen im Achillessehnenbereich geklagt, die sie aber nicht weiter beunruhigt habe. Sie habe diese Beschwerden auch der bei Entlassung der zuständigen Ärztin mitgeteilt, sodass diese angeordnet habe, das Medikament abzusetzen. Ob die Patientin auf Beschwerden im Bereich der Achillessehne links bei den ärztlichen Visiten bzw. der Abschlussuntersuchung hingewiesen hat, ist durch die Dokumentation nicht belegt.

## Indikation

Die stationäre Behandlung der Patientin erfolgte wegen eines grippalen Infektes durch Influenza A-Viren. Die klinischen Beschwerden, der Verlauf der Entzündungsparameter sowie das Ansprechen auf die symptomatische Behandlung mit physikalischen Maßnahmen und Paracetamol stützten neben dem infektiologischen Virusnachweis diese Diagnose. Virusinfekte sind mit Antibiotika nicht behandelbar. Insofern war eine antibiotische Behandlung der Patientin allein aufgrund dieser Diagnose nicht indiziert.

Bedingt durch die vielen anamnestischen Grunderkrankungen (neben Herzkreislauferkrankungen zum Beispiel auch rezidivierende Sigmavertikulitiden mit bekannten Adhäsionen, Zustand nach Fundoplikatio bei upside down-Magen, Cholezystektomie, Appendektomie, Leistenherniotomie und Hysterektomie) in Verbindung mit den geklagten Oberbauchschmerzen und den ansteigenden CRP-Werten musste differenzialdiagnostisch auch an eine bakterielle Infektion anderer Genese, zum Beispiel der Gallenwege, gedacht werden. Die Entscheidung, das Antibiotikum Amoxiclav® einzusetzen, war unter diesen Bedingungen zunächst nachvollziehbar. Es musste jedoch aufgrund der nicht bekannten/bekannt gemachten akut aufgetretenen Medikamentenallergie gegenüber Penicillinen sogleich wieder abgesetzt und die schwere Hautreaktion unter anderem mit Kortison behandelt werden.

Der Wechsel auf Levofloxacin ist wegen der bekannten Nebenwirkungen (zum Bei-

## So gehen Sie richtig bei der Verordnung von (Fluor-)Chinolonen vor:

- Prüfen Sie, ob für die vorliegende Erkrankung des Patienten eine Antibiotikagabe überhaupt nötig ist.
- Bei nicht eindeutiger Symptomatik können eine CRP-Wert-Bestimmung, ein Abstrich und ggfs. ein Blutbild zur Bewertung hilfreich sein.
- Beschränken Sie die Gabe von (Fluor-)Chinolonen auf Fälle, in denen es keine Alternative gibt.
- Bedenken Sie, das gerade bei älteren Patienten die Verordnung von (Fluor-)Chinolonen besonders problematisch ist.
- Klären Sie mündlich über Art, Umfang, Durchführung, Notwendigkeit und Dringlichkeit, Eignung und Behandlungsalternativen, Erfolgsaussichten und zu erwartende Folgen und Risiken der Behandlung sowie über die Notwendigkeit der Wiedervorstellung auf und dokumentieren Sie die Aufklärung.
- Empfehlen Sie Ihren Patienten, die (Fluor-)Chinoloneinnahme zu beenden, wenn Anzeichen einer Nebenwirkung wie Tendinitis, Muskel-, Gelenk-, Bauch- oder Nervenschmerzen etc. auftreten, und zur weiteren Beratung einen Arzt aufzusuchen.

spiel das Auftreten von Tendinitiden, besonders unter Kortison) und in Anbetracht des Alters der Patientin jedoch nicht nachvollziehbar und wurde von der Gutachterkommission als fehlerhaft bewertet.

Die von den Antragsgegnern eingebrachte Diskussion über eine leitliniengerechte Therapie einer ambulant erworbenen Pneumonie geht fehl, da eine Pneumonie weder durch einen entsprechenden Auskultationsbefund, noch nach den Röntgenbildern am 14. und 18. Februar vorgelegen hat. Mit Auftreten der allergischen Reaktion auf das Amoxicillin ist auch der CRP-Anstieg bei nicht erhöhten Leukozyten erklärt. Eine erforderliche Risikoaufklärung über die bekannten Nebenwirkungen des Levofloxacin sowie über Behandlungsalternativen ist nach den Krankenunterlagen nicht feststellbar und wird von der Patientin bestritten. Damit war auch hier die Einwilligung der Patientin in die Behandlung unwirksam.

Eine Teilursächlichkeit der nicht indizierten und damit fehlerhaften Behandlung für die Achillessehnenruptur wurde unter Berücksichtigung des bekannten Risikos der Sehnenruptur insbesondere bei älteren Patienten und der zeitnah nach der Einnahme von Levofloxacin aufgetretenen Ruptur von der Gutachterkommission bestätigt. Nach den Erfahrungsgrundsätzen der medizinischen Wissenschaft sei von einem typischerweise durch den Behandlungsfehler (mit-)verursachten Gesundheitsschaden auszugehen, sodass nach Überzeugung der Kommission insoweit ein Grad der Gewissheit vorlag, der Zweifeln Schweigen gebot, ohne sie völlig auszuschließen.

### Wirkspektrum Fluorchinolon

Bei den in den beschriebenen Fällen verwendeten Ciprofloxacin und Levofloxacin handelt es sich um Antibiotika aus der Gruppe der Fluorchinolone (sog. Gyrasehemmer), die über eine ausgeprägte antibakterielle Aktivität und ein breites Wirkspektrum bei oraler sowie parenteraler Darreichung verfügen. Gerade im Bereich der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde entfalten sie große Bedeutung, weil es die Möglichkeit einer oralen Therapie der im Bereich der oberen Luftwege nicht seltenen Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* eröffnet. Darüber hinaus besitzen Fluorchinolone eine sehr gute Wirksamkeit gegen *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae*, Meningokokken und Gonokokken. Auch *Staphylococcus aureus*, Pneumokokken, Streptokokken, Enterokokken, Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen zeigen sich empfindlich gegenüber Fluorchinolonen.

Bereits im Jahr 2008 wurden Warnungen zur Anwendung von Fluorchinolonen im Rote-Hand-Brief veröffentlicht. Die beschriebenen Bedenken und Erfahrungen bei der Verordnung der Fluorchinolone sind seit 2015 in zahlreichen Veröffentlichungen, zum Beispiel auch im *Deutschen Ärzteblatt* am 16. Mai 2016 bekannt gemacht worden. Diese sollen demnach aufgrund ihrer zwar seltenen, aber möglichen und schwerwiegenden Nebenwirkungen trotz ihres breiten Wirkungsspektrums nur als Reserveantibiotikum betrachtet und eingesetzt werden. Die EMA (European Medicine Agency) hat auf Initiative des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte im Februar 2017 für Antibiotika aus der Gruppe

der Fluorchinolone ein Verfahren eingeleitet, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis neu zu bewerten. Dies gilt insbesondere bei der Anwendung für die Behandlung von weniger schwerwiegenden Infektionen wie beispielsweise einer akuten bakteriellen Sinusitis, einer akuten Exazerbation oder einer chronischen Sinusitis oder chronischen Bronchitis oder bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen. RA

### Literaturliste zum Thema

1. Daneman N et al.: Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(11):e010077
2. Lee CC et al.: Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1839-1847
3. Pasternak B et al.: Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2018;360:k678
4. Feldmeier G, Altner A, Böhmer F. Angemessenheit von Antibiotikaverordnungen in der Primärversorgung am Beispiel akuter Atemwegsinfekte. *Arzneimittelverordnung in der Praxis*. Band 45, Heft 3, Juli 2018
5. Seemann W et al.: Neue Daten zum Risiko von Aortenaneurysmen und -dissektionen unter der Gabe von Fluorchinolonen. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*, Ausgabe 1/2017:3-11
6. BfArM: Risikobewertungsverfahren. Fluorchinolone: Schwere und langanhaltende Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem. 16.11.2018; [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorchinolone-bewegungsapparat.html); Zugriff am 15.10.2018

**Dr. med. Werner Jörgenshaus** und **Professor Dr. med. Johannes Köbberling** sind Stellvertretende Geschäftsführende Kommissionsmitglieder, **Dr. jur. Peter Lange** ist Stellvertretender Vorsitzender und **Dr. med. Beate Weber** ist die für die Dokumentation und Auswertung zuständige Referentin der Geschäftsstelle der Gutachterkommission Nordrhein bei der Ärztekammer.

