

Molempien akillesjanteiden repeämä fluorokinolonin komplikaationa

Sinikka Pohjola-Sintonen ja Mikko Kannisto

Fluorokinoloniantibioottien käyttö on erittäin yleistä niiden hyvän tehon ja vähäisinä pidettyjen haittavaikutusten vuoksi. Fluorokinolonien käyttöön liittyy kuitenkin sidekudostoksisuus, joka ilmenee jänneaurioiden ja jo vähäisen venytyksen aiheuttamina janteiden katkeamisina. Valtaosassa tapauksista haittavaikutus kohdistuu akillesjanteeseen. Tendiniitti ja siihen liittyvä janteen katkeaminen on usein molemminpuolinen. Molempien akillesjanteiden repeämä johtaa kuukausia kestävään toimintakyvyn rajoitukseen. Riskiryhmään kuuluvat yli 60-vuotiaat ja kortikosteroideja käyttävät potilaat. Fluorokinolonien haittavaikutukset sidekudoksiin ovat harvinaisia, joskin mahdollisesti alidiagnosoituja. Ne ovat kyllin vakavia otettavaksi huomioon punnittaessa mikrobilääkehoidon aloitusta. Kriittinen harkinta on paikallaan erityisesti silloin, kun kyse ei ole henkeä uhkaavasta tai muutoin vakavasta tulehduksesta.

Jänneaurioiden yleisimmät syyt ovat pitkäaikainen kortikosteroidihoito, hyperkolesterolemia, kihti, klassinen nivelreuma, ikääntyneisyys, pitkäaikainen dialyysihoito ja munuaisensiirron jälkitila (Donck ym. 1994). Myös lääke voi aiheuttaa jänneaurion. Ensimmäisen kerran fluorokinolonin käyttöä seurannut akil-
lestendiniitti kuvattiin vuonna 1983 (Bailey ym.). Sitten fluorokinolonien haittavaikutuksista sidekudoksiin on julkaistu kymmeniä artikkeleita. Ilmaantuvuuden on arvioitu olevan 15–20 sataatuhatta hoidettua potilasta kohden (Zabraniecki ym. 1996). Sidekudostoksisuudesta on mainittu myös fluorokinolonien tuotese-
losteeissa. Moni fluorokinoloneja määräävä lääkäri ei kuitenkaan osaa varoa näitä haittavaikutuksia. Yleisin näiden lääkkeiden aiheuttama sidekudostoksisuus on akillesjanteen tendiniitti, joka johtaa usein janteen katkeamiseen (Movin ym. 1997). Tämä lääkehoidon kompli-

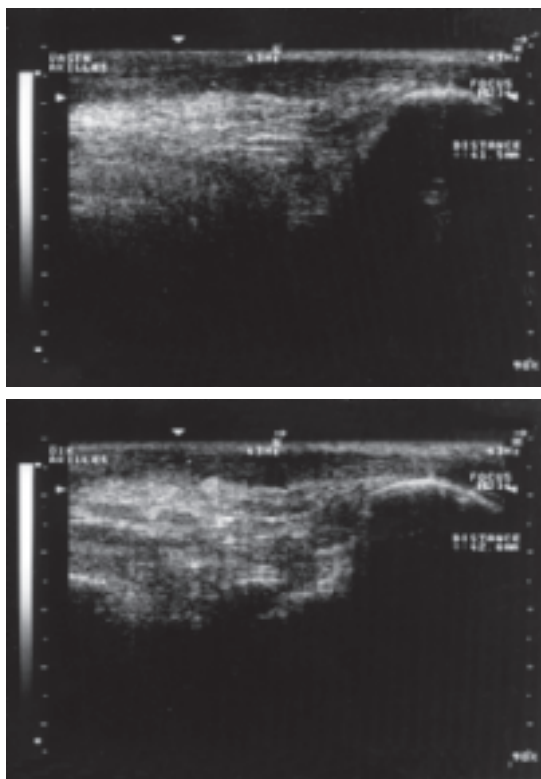
kaatio on vieläkin melko huonosti tunnettu, vaikka sen seurauksena saattaa olla liikkumisen pysyvä vaikeutuminen. Kuvaamme seuraavassa potilaan, jolle avohoidossa todetun keuhkokuumeen hoitoon määrätty levofloksasiini aiheutti molempien akillesjanteiden repeämän.

Oma potilas

Potilas on 63-vuotias mies, joka sai keuhkokuumeeseen 26.4.2003 avohoidossa viikon pituisen levofloksasiinilääkityksen (500 mg x 2). Miehellä oli nivelpsoriasia, sepelvaltimotauti ja aikuistyyppin diabetes. Aiempana lääkityksenä olivat glimepiridi (3,5 mg x 1), naprokseeni (250 mg x 2), metotreksaatti (15 mg kerran viikossa), amiloridi-hydroklooritiatsidi (2,5/25 mg 1 x 1), karvediloli (25 mg x 1), isosorbidi-5-mononitraatti (10 mg x 1), asetyylisalisyylihappo (100 mg x 1), lovastatiini (10 mg x 1) ja glyseryylinitraattitabletit tarvittaessa. Aamulla 1.5.2003 potilas huomasi molempien akillesjanteiden kipeytyneen. Levofloksasiinilääkitys jatkui vielä kaksi päivää. Potilaan kävely vaikeutui, ja nilkkoihin ilmaantui turvotusta ja

verenpurkaumat. Potilas hakeutui 9.5.2003 terveyskeskukseen. Siellä lääkäri havaitsi molemmissa akillesjänteissä laajan turvotuksen ja äkäisen jännetulehduksen. Hän konsultoi ortopedia mainiten jännetulehduksen pahentuneen, vaikka levofloksasiinilääkitys oli loppunut jo viikkoa aiemmin. Ortopedin konsultaatiovastauksessa neuvottiin käyttämään kantakorotusta, anti-inflammatorista lääkitystä ja lepoa. Kävelyvaikeuksien jatkuessa mies hakeutui 27.5.2003 fysiatrian erikoislääkärin vastaanotolle.

Kliinisessä tutkimuksessa Thompsonin testin tulos oli positiivinen: pohkeen puristaminen ei aiheuttanut havaittavaa plantaarifleksiota eikä potilas pyydettyäessä myöskään kyennyt ponnistamaan nilkkojaan plantaarifleksioon. Kaikututkimuksessa nähtiin molemmissa jänteissä kliiniseen löydökseen sopiva täysi katkos, oikealla 22 ja vasemmalla 24 mm (kuva 1). Potilas lähetettiin päivystyspoliklinikkaan. Oikean jalan jänne korjattiin leikkauksella 2.6.2003 ja jalkaan asetettiin kipsisaapas. Kumpaankaan jalkaan ei voinut varata, joten potilas kotiutui pyörätuolilla liikkuvana. Vasemman jalan jänteeseen tehtiin myöhäiskorjaus noin kaksi kuukautta ensimmäisen leikkauksen jälkeen. Leikkauspäivän iltana oikeasta akillesjänteestä kuului napsaus potilaan siirtyessä pyörätuolilta WC-istuimelle. Kaikututkimus osoitti oikean janteen vaurioituneen ainakin osittain uudelleen, mutta janteen ei tulkitu katkenneen kokonaan. Potilaan jalka tuettiin ensin pe-



Kuva 1. Lääkäriasemalla 26.5.2003 otetut kaikukuvat, jotka osoittavat molempien akillesjanteiden katkenneen.

roneustuella ja myöhemmin »walker»-saappaalla. Seurantakäynnillä 9.9.2003 potilas kertoi liikkuneensa koko kesän pyörätuolilla. Kipsi poistettiin vasemmasta alaraajasta. Hoito-ohjeeksi tuli kävelyn ja liikeharjoittelun aloittaminen, aluksi kainalosauvojen turvin. Oikean akillesjanteen uuden korjauksen arviointia varten potilaalle varattiin poliklinikka-aika kuuden kuukauden päähän.

Fluorokinolonien haittavaikutukset

Fluorokinolonit kuuluvat käytetyimpiin mikrobilääkeryhmiin. Niiden laaja käyttö johtuu hyvästä tehosta ja verraten vähäisistä haittavaikutuksista. Subjektiiiviset haittavaikutukset, kuten ruoansulatuskanavan oireet, ovat harvinaisempia kuin muita mikrobilääkkeitä käytettäessä. Yliherkkyyssreaktioitakin esiintyy vähemmän kuin esimerkiksi penisilliinivalmisteilla (Leone ym. 2003).

Fluorokinolonien muita haittoja ei niiden harvinaisuuden tai epäspesifisyyden johdosta ehkä tunneta riittävän hyvin. Nämä lääkkeet voivat aiheuttaa keskushermoston oireita kuten sekaavuutta, heikkoutta, vapinaa ja masennusta. Ne saattavat myös pidentää QT-aikaa, mikä lisää kammiotakykardian riskiä. Fluorokinolonien on todettu aiheuttavan vaurioita nuorten koe-eläinten kantaville rustopinnoille ja epifyysirustoihin (Stahlman ja Lode 1999).

Fluorokinoloneja ei yleisesti suositella lapsille ja kasvuiässä oleville nuorille, joskin näyttö edellä mainitun kaltaisesta vaikutuksesta ihmiseen puuttuu (Schaad ja Wedgwood 1992). Tapausselostuksia eri fluorokinolonien aiheuttamista jännevaurioista on ilmestynyt kymmeniä 1980-luvun alkupuolelta lähtien. Duodecim-lehtikin on julkaissut Mäen ym. (1996) tapausselostuksen siprofloksasiinin aiheuttamasta jännetulehduksesta.

Levofloksasiinin tultua markkinoille arvioitiin, ettei levofloksasiini toisin kuin vanhemmat fluorokinolonit aiheuta jännetulehduksia (Rodriguez-Vera 2002). Ensimmäinen levofloksasiinin aiheuttama tendiniitti kuvattiin kuitenkin jo vuonna 1999. 83-vuotiaan naisen molemmat akillesjänteet kipeytyivät kolmen päivän levofloksasiinihoidon jälkeen toipumiseen meni viikkoja (Lewis ym. 1999). Levofloksasiinin on hyljättäin arvioitu aiheuttavan käyttöön suhteutet-

tuna fluorokinoloneista eniten vakavia jän-teisiin kohdistuvia haittavaikutuksia (Leone ym. 2003). Jänneauriota pidetään nykyisin koko lääkeryhmälle ominaisena haittavaikutuksena.

Jänneaurioiden yleisyys

Tabu-lehdessä kerrottiin fluorokinolonien aiheuttamista tendiniiteistä jo vuonna 1996 (Palva). Ranskassa oli silloin raportoitu puolentoista vuoden aikana yli 400 jänneaurio- tai jännerepeämätapausta. Lähes kaikki tapaukset koskivat akillesjännettä. Myös muutamia olkavarren, peukalon ja reiden lihasten jänneaurioita on kuvattu fluorokinolonien käytön yhteydessä (Casparian ym. 2000). Englannissa tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin yleislääkärien hoitoa koskevan laajan tiedoston avulla fluorokinolonien aiheuttamia akillesvaivoja (van der Linden ym. 2002). Aineisto käsitti 46 776 potilasta, jotka olivat saaneet fluorokinolonilääkitystä vuosina 1992–98. Heistä 702:lla oli todettu akillestendiiniitti ja 38:lla akillesjänteen repeämä. Riskitekijöitä olivat yli 60 vuoden ikä ja kortikosteroidien käyttö. Jo yksi annos fluorokinolonia saattoi laukaista jännetulehduksen.

Myös krooninen munuaissairaus on jännetulehdusten ja -repeämien riskitekijä (van der Linden ym. 2002, Stahlman ja Lode 2003). Munuaisten kautta erittyvien fluorokinolonien anosta suositellaan pienennettäväksi munuaisten vajaatoiminnassa. Siklosporiinin ja fluorokinolonin samanaikaisessa käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta niiden munuaistoksisuuden takia. Ikä ja diabetes heikentävät munuaisten toimintaa, vaikka kreatiniinipitoisuus vielä olisikin normaali (Stahlmann ja Lode 2003). Vertailevia tutkimuksia haittavaikutusten esiintymisestä iäkkäillä nuoriin verrattuna ei ole tehty. Leone ym. (2003) selvittivät ilmoituksiin perustuvasta rekisteristä fluorokinolonien haittavaikutusten yleisyyttä Italiassa kolmen vuoden ajalta (1999–2001). Haittavaikutusrekiste-rissä oli 10 011 ilmoitusta, joista 1 920 koski mikrobilääkkeitä ja näistä 432 (22,5 %) fluoro-kinoloneja. Yleisin fluorokinoloneista ilmoitet-tu haittavaikutus oli ihoreaktio. Levofloksasiini-nista oli ilmoitettu eniten vakavia jännekompli-

kaatioita. Yli 60-vuotiaiden akillesjänteiden re-peämistä arviolta 2–6 % on johtunut fluoroki-nolonien käytöstä (van der Linden ym. 2003)

Suomessa Lääkelaitokselle oli ilmoitettu 3.6.2003 mennessä yhteensä 45 fluorokinolo-nien aiheuttamaa jännetulehdusta ja 33 jännere-peämää. Jännetulehduspotilaista 71 % oli miehiä ja 78 % 60 vuotta täyttäneitä. Lääkitys oli kestänyt yli kymmenen vuorokautta kymmenel-lä potilaalla. Nuorin potilas oli ollut 31-vuotias nainen, joka oli saanut kahdeksan vuorokauden norfloksasiinilääkityksen pyelonefriitin takia. Potilaista 31 (69 %) oli saanut levofloksasiinia, kuusi siprofloksasiinia, kuusi ofloksasiinia, yksi norfloksasiinia ja yksi fleroksasiinia.

Jännerepeämän saaneista 88 % oli miehiä ja 85 % 60 vuotta täyttäneitä. Nuorin potilas on 42-vuotias. Repeämä oli kaikilla akillesjäntees-sä, neljänneksellä molemmissa. Kuuden potilaan antibioottikuuri oli pitempi kuin kymmenen vuorokautta. Antibioottikuurin aiheena oli ta-vallisesti hengitystie-, virtsatie- tai suolistoinfek-tio. Samanaikainen kortikosteroidihoito oli 17 potilaalla. Ennen jännerepeämää 19 potilasta oli käyttänyt levofloksasiinia, seitsemän siproflok-sasiinia, kuusi ofloksasiinia ja yksi fleroksasiinia (Leena Sommarberg, henkilökohtainen tie-donanto).

Vaikutusmekanismi

Mekanismia, jolla fluorokinolonit aiheuttavat jänneaurion, ei tunneta tarkoin. Fluorokinolo-nien arvellaan aiheuttavan suoran toksisen re-aktion kollageenisäikeissä (van der Linden ym. 1999). Eläinkokeissa on saatu tästä viitteitä. Kato ym. (1995) tutkivat pefloksasiinin ja oflok-sasiinin vaikutusta rottien akillesjänteeseen. Suun kautta annettu kerta-annos 900 mg/kg aiheutti mononukleaaristen solujen kertymän akil-esjänteeseen kantaluun yläpuolella. Muutokset ulottuivat myös jänteen pinnalle. Kollageenisäi-keet irtosivat toisistaan. Shakibaei ym. (2000) raportoivat pienen koirakokeen perusteella fluo-rokinolonien toksisten jännemuutosten muistut-tavan magnesiuminpuutteen vaikutuksia. Hypo-teesin mukaan magnesiuminpuute lisää fluoro-kinolonien jännetoksisuutta.

Löydökset ja hoito

Fluorokinolonien käyttöön liittyneissä jännevaurioissa oireina ovat kipu ja turvotus. Tiedot löydöksistä pohjautuvat yksittäisiin potilasraportteihin. Kuvantamistutkimuksissa on todettu huomattavia tulehdusmuutoksia. Cebrian ym. (2003) kuvasivat levofloksasiinin aiheuttaman molempien akillesjanteiden repeämän. Kaikututkimus osoitti molemmissa jännteissä niukkakaukuisia alueita ja turvotusta. Le Huec ym. (1994) kuvasivat fluorokinolonin käytön aloitusta seuranneen epikondyliitin kahdella kuntoilijalla. He totesivat kaikututkimuksessa alueella huomattavia tulehdusmuutoksia. Magneettikuvaus vahvisti löydökset ja osoitti lisäksi lievempiä muutoksia viereisissä jännteissä. Vaikean ja pitkittyneen kipuoireiston johdosta epikondyliitit hoidettiin kirurgisesti irrottamalla periostia ojentajien lähtökohtien alueelta. Kudosnäytteen histologinen tutkimus paljasti epäspesifisen hyaliinidegeneraation ja jättisoluja.

Jänteen kipeytyminen fluorokinolonin käytön aikana on merkki lääkityksen aiheuttamasta jännevauriosta. Lääkitys pitää lopettaa tai vaihtaa toiseen mikrobilääkevalmisteeseen.

Jännevaurioiden hoitona on kuormituksen vähentäminen kyynärsauvojen ja nilkkatukien avulla useiksi viikoiksi. Joissakin tapauksissa oireet ovat näin meneteltäessä vähitellen loppuneet. Greene (2002) kuvasi 41-vuotiaan miehen, jolle kehittyi molemminpuolinen akillesjänteen kipu levofloksasiinilääkityksen kolmantena päivänä. Kolmen kuukauden kuluessa jännteiden kuormituksen vähentäminen kyynärsauvoilla ja nilkkatuilla ja myöhemmin asteittain lisätty kuormitus näyttivät palauttavan jännteiden toimintakyvyn ja poistavan niiden kivuliaisuuden. Kortisoniruiskeita ei suositella fluorokinolonien aiheuttaman jännevaurion hoitoon, ja niiden hyöty tendiniittien hoidossa yleensä on asetettu kyseenalaiseksi (Paavola ym. 2002). Kuormituksen vähentämisestä huolimatta fluorokinolonien aiheuttama akillesjänteen tulehdus näyttää valittavan usein johtavan repeämään.

Akillesjänteen repeämän hoitovaihtoehdot ovat korjausleikkaus tai pelkkä immobilisaatio. Immobilisaatio voidaan toteuttaa kipsisaappaan avulla tai toiminnallisella lastalla, joka sallii aikaisen raajaan varaamisen (Cetti ym. 1993, Webb ym. 2000). Jänteen korjausleikkauksen jälkeiseen hoitoon kuuluu immobilisaatio kipsisaappaassa tai toiminnallisen lastan avulla (Cetti ym. 1994). Operatiivisen ja konservatiivisen hoidon tulokset käytettäessä kipsi-immobilisaatiota eivät eroa merkitsevästi toisistaan. Jänteen uusintarepeämät näyttävät olevan kuitenkin yleisempiä konservatiivisesti hoidettujen ryhmässä (Cetti ym. 1993). Toiminnallisen lastan käyttö sen sijaan näyttää tuottavan kipsisaappaan käyttöön verrattuna paremmat tulokset sekä kirurgisen toimenpiteen jälkihoidossa että konservatiivisessa hoidossa (Cetti ym. 1994, Thermann ym. 1995, Webb ym. 2000). Suomalaisen Kaurasen ja Leppilahden (2001) 90 potilaan leikkaushoidon tulos osoittautui hyväksi muutaman vuoden kuluttua vammasta. Uusintarepeämien korjausleikkauksien tuloksien on osoitettu olevan hyviä paitsi silloin, kun repeämän syynä on leikkausalueen tulehtuminen (Pajala ym. 2002).

Lopuksi

Kuten oman potilaamme tapaus osoittaa, molempien akillesjanteiden repeämä ja sen hoito rajoittaa liikkumista kuukausien ajan. Täydellinen paraneminen on hoitoyrityksistä huolimatta epävarmaa. Jännerepeämiä ja niiden uusimista on kuvattu esiintyneen vielä useiden kuukausien aikana fluorokinolonien käytön jälkeen (Stahlmann ja Lode 2002). Näiden lääkkeiden aiheuttama jänteen rakennevaurio voi olla hyvinkin pitkäaikainen (Movin ja Gadd 1997, Casparian ym. 2000), mikä saattaa osaltaan selittää oman potilaamme korjatun jänteen uudelleen rupturoitumista.

* * *

Kitämme tutkija Leena Sommarbergia (Lääkelaitos) ja dosentti Antti Lammista (Keravan Lääkärikeskus Oy).

Kirjallisuutta

- Bailey R, Kirk J, Peddie B. Norfloxacin-induced rheumatic disease. *N Z Med J* 1983;96:590.
- Casparian JM, Luchi M, Moffat RE, Hinthorn D. Quinolones and tendon ruptures. *South Med J* 2000;93:488–91.
- Cebrian P, Manjon P, Caba P. Ultrasonograph of non-traumatic rupture of the Achilles tendon secondary to levofloxacin. *Foot Ankle Int* 2003;24:122–4.
- Cetti R, ym. Operative versus non-operative treatment of Achilles tendon rupture. *Am J Sports Med* 1993;21:791–9.
- Cetti R, Henrikson LO, Jakobsen KS. A new treatment of ruptured Achilles tendons. A prospective randomized study. *CORR* 1994;308:155–65.
- Donck J, Segart M, Vanrenterghem Y. Fluoroquinolones and Achilles tendinopathy in renal transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58:736–7.
- Greene BL. Physical therapist management of fluoroquinolone-induced Achilles tendinopathy. *Phys Ther* 2002;82:1224–31.
- Kato M, Takada S, Kashida Y, Nomura M. Histological examination on achilles tendon lesions induced by quinolone antibacterial agents in juvenile rats. *Toxicol Pathol* 1995;23:385–92.
- Kauranen KJ, Leppilahti JI. Motor performance of the foot after Achilles rupture repair. *Int Sports Med* 2001;22:154–8.
- Le Huec JC, Schaeferbeke T, Chauveaux D, Moirard M, Rivel J, Le Rebelier A. Epicondylitis induced by fluoroquinolones in athletes. *J Chir (Paris)* 1994;131:408–12.
- Leone R, Venegoni M, Motola D, ym. Adverse drug reactions related to the use of fluorokinolone antimicrobials: an analysis of spontaneous reports and fluoroquinolone consumption data from Italian regions. *Drug Saf* 2003;26:109–20.
- Lewis JR, Gums JG, Dickensheets DL. Levofloxacin-induced bilateral Achilles tendinitis. *Ann Pharmacother* 1999;33:792–5.
- McEwan SR, Davey PG. Ciprofloxacin and tenosynovitis. *Lancet* 1988; 2:900.
- Movin T, Gad A, Guntner P, ym. Pathology of the achilles tendon in association with Ciprofloxacin treatment. *Foot Ankle Int* 1997; 18:297–9.
- Mäki T, Heinämäki T, Riutta J, Tikkanen T, Laasonen L, Eklund K. Moilemmipuolinen akillesjänteen tulehdus fluorokinolonihoidon komplikaatioina. *Duodecim* 1996;112:1818–20.
- Paavola M, Kannus P, Järvinen TA, Järvinen TL, Jozsa L, Järvinen. Treatment of tendon disorders. Is there a role for corticosteroid injection. *Foot Ankle Clin* 2002;7:501–3.
- Pajala A, Kangas I, Ohtonen P, Leppilahti J. Rerupture and deep infection following treatment of total achilles tendon rupture. *J bone Joint Surg Am* 2002;84:2016–21.
- Palva Erkki. Fluorokinolonit ja tendiniitti - epätavallinen lääkehaitta. *Tabu* 1996;1:18.
- Rodriguez-Vera J. Tendinopathy by quinolones. *BMJ* 2002;324:1306.
- Schaad U, Wedgwood J. Lack of quinolone-induced arthropathy in children. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:414–6.
- Shakibaei M, de Souza Ph, van Sickle D, Stahlmann R. Biochemical changes in Achilles tendon from juvenile dogs after treatment with ciprofloxacin or feeding a magnesium-deficient diet. *Arch Toxicol* 2001;75:369–74.
- Stahlman R, Lode H. Toxicity of quinolones. *Drugs* 1999;58:37–42.
- Stahlmann R, Lode H. Fluoroquinolones in the elderly: safety considerations. *Drugs Aging* 2003;20:289–302.
- Thermann H. Treatment of Achilles tendon ruptures. *Foot Ankle Clin* 1999;4:773–87.
- Van der Linden PD, Sturkenboom M, Herings R, Leufkens H, Stricker CH. Fluoroquinolones and risk of achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ* 2002;324:1306–7.
- Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, ym. Increased risk of Achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med* 2003;163:1801–7.
- Webb J, ym. Rupture of Achilles tendon:operative versus non-operative treatment. Scientific Meeting of the British Orthopaedic Foot-Surgery Society. November 2000.
- Zabraniecki L, Negrier I, Vergne P, ym. Fluorokinolone induced tendinopathy: report of six cases. *J Rheumatol* 1996;23:516–20.

SINIKKA POHJOLA-SINTONEN, dosentti, vs. ylilääkäri
sinikka.pohjola-sintonen@hus.fi

MIKKO KANNISTO, LT, ylilääkäri
HYKS, Peijaksen sairaala
Sairaalakatu 1
01400 Vantaa