

# Pathogenese und Therapie der Fluoroquinolone-Associated Disability (FQAD)



Dr. med. Stefan Pieper

Fluorchinolone (engl. = Fluoroquinolone, kurz FQ) sind die erste vollsynthetische Antibiotikagruppe überhaupt. Im Gegensatz zu bis dahin entdeckten Antibiotika, deren chemische Ursprungssubstanzen aus Naturprodukten stammten, wurden FQ in den 1960er Jahren zufällig durch Verunreinigungen bei der Herstellung des Malariamittels Chloroquin entdeckt. Ihre Hauptvertreter Ciprofloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin waren neben seltenen, potentiell fatalen Nebenwirkungen wie Phototoxizität, Hypoglykämie, Kardiotoxizität und Hepatotoxizität bis in die 1990er Jahre als weitgehend gut verträgliche Medikamentengruppe bekannt.

Sie haben allerdings eine Reihe von erheblichen und aus verschiedensten pathogenetischen Ursachen heraus auftretende Nebenwirkungen, die teilweise schwerste Langzeitschäden nach sich ziehen können. Hieraus hat sich in angloamerikanischen Studien der inzwischen auch von der US-Gesundheitsbehörde FDA anerkannte Überbegriff der „Fluoroquinolone-Associated Disability (FQAD)“ etabliert. Golomb [1] spricht zurecht von einem schweren, persistierenden, multisymptomatischen Syndrom und einer FQ-induzierten mitochondrialen neurogastrointestinalen Enzephalomyopathie. Nach seriösen Schätzungen erleiden ca. 1,5 Millionen Patienten allein in den USA jährlich FQ-Nebenwirkungen, 20.000 Menschen kommen durch FQ jährlich zu Tode [2].

Das pharmakonabhängige Arzneimitteltelegramm berichtete zuerst 1992 über „SEHNENRISS DURCH GYRASEHEMMER“ [3] – Gyrasehemmer ist der inzwischen veraltete Begriff für die FQs – und auch über weitere Nebenwirkungen [4, 5].

Aber erst im Januar 2008 wurde die FDA durch die Klage einer Verbraucherorganisation zu einer ersten Black-Box-Warning bzgl. der FQs gezwungen, auch hierbei ging es um die Tendopathien. Im September 2012 kam dann der erste Rote-Hand-Brief des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) heraus. Hierbei ging es bereits um ein erhebliches Nebenwirkungsspektrum von Levofloxacin (hypoglykämisches Koma, ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, die zum Herzstillstand führen kann, tödliche Fälle von akutem Leberversagen, benigne intrakranielle Hypertonie, vorübergehender Sehverlust, Pankreatitis, Verschlimmerung der Symptome einer bestehenden Myasthenia gravis, Bänder- und Muskelrisse, Hörverlust), wobei

wichtige Nebenwirkungen wie beispielsweise die Neurotoxizität immer noch nicht aufgelistet wurden. Schließlich führte eine weitere Black-Box-Warning der FDA aus dem Jahre 2016, die dann auch diese sowie weitere kollagen-assoziierte Risiken wie Aortenaneurysma/-dissektion aufführte, dazu, dass FQs in den USA nur noch über eine sehr enge Indikationsstellung, beispielsweise bei schwersten bakteriellen Erkrankungen wie Milzbrand und Pest, verfügen. Diese vernünftige Einschränkung als Reserveantibiotikum liegt auf europäischer Ebene leider noch nicht vor, sodass hierzulande weiterhin Banalinfekte mit FQs behandelt werden dürfen.

Die Nebenwirkungen und die Toxizität der FQs beruhen im Wesentlichen auf drei Ursachen:

## 1. Pathogenese der Kollagenstörung

Am bekanntesten sind inzwischen die chinolon-induzierten Tendopathien [6] mit Sehnenrupturen und Tendinitiden, die über das Sehngewebe hinaus allerdings auch alle anderen kollagenhaltigen Gewebe (Haut, Unterhaut, Gelenke, Kapseln, Bänder, Gefäßwände, Knorpel, Muskeln etc.) schädigen können.

Die Toxizität dieser Nebenwirkung korreliert offenbar mit den Methyl-Piperadiny-Seitengruppen in Position 7, sodass diesbezüglich Ofloxacin und Levofloxacin ein höheres Risiko haben als beispielsweise Ciprofloxacin [12].

So sind neben den häufigen Achillessehnenrupturen praktisch alle anderen kollagen-assoziierten Schäden denkbar und/oder bereits dokumentiert, zum Beispiel Aortenaneurysmen und -dissektionen [7], Netzhautablösung (8), kindliche Arthropathien [9, 10, 11] und multiple weitere Sehnenbeschäden, Sehnenabriss, Muskelrisse, Leistenhernien, Wundheilungsstörungen, Naht- und Anastomoseninsuffizienzen etc.

Auf zellulärer Ebene (in Sehnenzellgewebe) sind hierfür folgende Mechanismen verantwortlich und nachgewiesen: Schwellung und Erweiterung der Mitochondrien als Ausdruck eines Mitochondrien-schadens, Zellschrumpfung gefolgt von Phagozytose, damit Reduktion zytoskelettaler Strukturen, reduzierte Fibrillendurchmesser, Zellablösung von der extrazellulären Matrix, Hyalinisierung der Kollagenbündel, Reduktion von Signalproteinen und Proteinen des Zytoskeletts, Hemmung der Kollagen- und Proteoglycansynthese, Elastin- und Fibronectinschwund, Induktion der Matrix-Metallo-Proteinase (MMP-1, -2 und

-13) und Apoptosemarker Caspase-3, Down-regulation und Inhibition wichtiger Enzymsysteme (Cyclin B, CDK-1, CHK-1, focal adhesion kinase phosphorylation), dadurch u. a. eingeschränkte Migrationsfähigkeit der Tenozyten und Destruktion der extrazellulären Matrix [12].

Chelatbildung mit Magnesium- und Eisenionen und die Unfähigkeit des Sehngewebes, Elektrolytschwankungen schnell wieder auszugleichen, begünstigen die tendotoxischen Effekte. Darüberhinaus führen die Chelatkomplexe über eine Hemmung von Dioxygenasen (DOXG) zu einer mangelnden Kollagen-Prolin-Hydroxylation, wodurch die mechanischen Eigenschaften des Kollagens signifikant verschlechtert werden. Die Magnesiumverarmung dürfte zusätzlich einen negativen Effekt auf die Chondrozyten haben [13].

## 2. Pathogenese der Mitochondrienstörung

Eine weitere wichtige Pathogenese von FQAD ist die mitochondriale Toxizität.

Verantwortlich hierfür ist u. a. die Hemmung des Enzyms Topoisomerase II. Es ist das menschliche Pendant zur bakteriellen Topoisomerase und Gyrase und ein mitochondrienständiges Enzym. Außerdem bilden FQs Chelatkomplexe mit bivalenten Kationen (z. B. Mg, Mn, Ca, Cu, Zn, Fe, Co und wahrscheinlich Se, verbunden mit einer deutlichen Verarmung) und Proteinanionen und stören dadurch empfindlich multiple zelluläre Vorgänge, u. a. auch der Cytochrome. Mg und Zn beispielsweise sind wichtige Kofaktoren für über 300 zelluläre Enzymsysteme. Das Magnesiumdefizit wird auch als Erklärungsmodell für den durch FQs induzierten Diabetes mellitus Typ II herangezogen, der sich wiederum negativ auf die Mitochondrienfunktion auswirken dürfte. Michalak [13] beschreibt ebenfalls den erheblichen durch FQs generierten oxidativen Stress, der seinerseits wahrscheinlich über eingeschränkte Entgiftungssysteme (SOD, GSH, GPx etc.) zu einer Schwächung der Mitochondrienleistung und damit Reduktion der ATP-Produktion führt. Diesbezüglich erschwerend kommt die Vermutung hinzu, dass FQs eine hemmende Wirkung auf Quinone haben könnten, deren Vertreter Ubiquinon eine zentrale Funktion in der Atmungskette übernimmt und eines der wichtigsten intrazellulären Redox-Moleküle ist [12, 14].

Zuguterletzt zu erwähnen sind noch durch FQs induzierte Veränderungen in der Genexpression und Epigenetik und die Hemmung des wichtigen Entgiftungsenzyms Cytochrom P-450 [15] sowie insgesamt von Entgiftungsprozessen.

Die durch diese aufgeführten Zusammenhänge resultierende Mitochondrienstörung erklärt eine Vielzahl der beschriebenen Nebenwirkungen wie z. B. Fatigue-Symptomatik, Konzentrationsstörungen bis hin zu kognitiven Einschränkungen, periphere und auto-

nome Neuropathien und Guillain-Barré [16], Störungen des ZNS und des Sehnerven, Hörverlust, Muskelschwäche, Leberschäden, akutes Nierenversagen [17], Zuckerstoffwechselstörung, Kardiomyopathie sowie Verschlechterung neurodegenerativer Erkrankungen (Demenz, Parkinson, ALS) [18].

## 3. Pathogenese der zentralnervösen/psychiatrischen/neurotoxischen Störung

Zuletzt ist noch eine wichtige zentralnervöse Ursache [19] von bei FQs beschriebenen Nebenwirkungen zu erwähnen, nämlich die exzitatorische Wirkung durch die Beeinflussung des GABA-Systems [20], möglicherweise auch der Glutamat-Rezeptoren respektive des NMDA-Systems [21].

GABA ist einer der wichtigsten inhibierenden Neurotransmitter im menschlichen Gehirn und hat dadurch eine beruhigende Wirkung auf die Psyche und das ZNS. Valiumähnliche Medikamente (Benzodiazepine) etwa verstärken GABA-Wirkungen im Gehirn durch Interaktion mit dem GABA-A Rezeptor. Auch FQs sind fähig an diesen Rezeptor zu binden [22], was allerdings den gegensätzlichen Effekt von Benzodiazepinen hat, da FQs den GABA-Rezeptor nicht stimulieren, sondern antagonisieren [23] (bestimmte Schmerzmittel, NSAR, können diesen Effekt der GABA-Rezeptor Blockade noch verstärken). Der damit verbundene Verlust an GABA-Aktivität bewirkt einen stimulierenden Effekt auf das ZNS, der von leichten Schlafstörungen und Agitation bis zu Halluzinationen und epileptischen Anfällen [24, 25] führen kann (Besonders stark betroffen sind hierbei Patienten, die während oder kurz vor Einnahme der FQs unter dem Einfluß von Benzodiazepinen standen oder gestanden haben).

Verschlimmernd kommt noch hinzu, dass bestimmte FQs wie z. B. Ciprofloxacin durch die Hemmung des Leberenzym CYPIA2 die Leberentgiftung von Kaffee und Tee herabsetzen und damit noch zu dem stimulierenden ZNS-Effekt beitragen, immerhin reduzieren manche FQ die Koffein-Clearance um 84 % [26].

Die neuropsychiatrischen Störungen sind von der FDA und in Studien wie folgt beschrieben: Depression, Angst- und Panikattacken [27], Psychosen, Halluzinationen, Paranoia, Schlafstörungen, Parästhesien, Tinnitus, Hypersensitivität für Licht und Lärm, Tremor, Zuckungen, Eintrübungen bis hin zu Bewußtlosigkeit, kognitive Einschränkungen bis hin zur Amnesie, Delir, Krampfanfälle und Selbstmordgedanken. Suizide unter FQ-Einfluß sind dokumentiert.

Es ist naheliegend, dass der Zeitpunkt der Erstmanifestation von FQ-Nebenwirkungen vom Pathomechanismus der jeweiligen Symptome abhängt. Initial und häufig schon in den ersten Stunden und Tagen nach der Einnahme kommt es zu den zentralnervösen GABA-vermittelten Störungen.

Mitochondriale Schäden manifestieren sich zellulär vermutlich rasch, klinische Auswirkungen sind jedoch häufig deutlich verzögert und u. a. abhängig vom Ausgangs- bzw. Trainingszustand des Patienten, der FQ-Dosis, der individuellen totalen antioxidativen Kapazität und der Schwere der begleitenden Erkrankung und dem damit verbundenen oxidativen Stress vor der Exposition. Insofern können hier bereits Monate zwischen Exposition und Auftreten erster Symptome liegen, berichtet werden Latenzen bis zu 200 Tagen. Entsprechend noch länger liegt die „Inkubationszeit“ bei den kollagenbedingten Störungen, leicht erklärbar durch u. a. den bradytrophen Stoffwechsel der Sehnervzelle.

Ebenfalls ist die Ausprägung und überhaupt das Risiko von Nebenwirkungen von vielen weiteren Faktoren abhängig, z. B. sind bekannte Risikofaktoren: chronische Nierenerkrankung, begleitende Kortikosteroidtherapie, Alter > 60, immunsuppressiv behandelte Patienten (Lungen-Transplantation) aber auch männliches Geschlecht, Muskelmasse, musklotendinöse Flexibilität, Hyperlipoproteinämien und Gewebsschädigungen wie Ischämie, Hyperthermie, mechanische Verletzungen und Umweltfaktoren [6].

Interessant ist außerdem zu wissen, daß der Wirkmechanismus der FQ dem bestimmter Chemotherapeutika ähneln [28, 29], die, wie z. B. Anthrazykline, die Topoisomerase IIa hemmen. Daher deckt sich das Nebenwirkungsspektrum der beiden Wirkstoffgruppen auffallend v. a. im Bereich der Kardiotoxizität und der schwer behandelbaren, häufigen und anhaltenden Polyneuropathien. Aus dem Vergleich der Nebenwirkungsspektren dürfte sich annähernd schließen lassen, welche Nebenwirkungen vorrangig der Topoisomerase-II-Hemmung anzulasten sind.

Michalak hat in seinem Review [13] auch betont, dass sich die langwierigen, teils jahrelangen Verläufe durch eine kristalline und dadurch sehr schwer lösliche Molekularstruktur der FQs erklären läßt [30], die sie eine sehr lange Zeit in der Zelle überleben lassen und zu den quälenden, chronischen, fraglich sogar irreversiblen Langzeiteffekten [31] der betroffenen Patienten führen.

## Diagnostik und Therapie der FQAD

### Diagnostik

Es ist noch völlig unklar, welche Parameter sich wirklich als zielführend herausstellen, allerdings sind meines Erachtens einige gesetzt und zwar allein wegen ihrer biochemischen Mechanismen und der guten Erfahrung bei ähnlich gelagerten Krankheitsbildern wie beispielsweise dem CFS. Diese wären:

#### **Basislabor:**

gr.BB, Leberenzyme, Krea, HS, LDH, Bili ges., CRP, ggf. high sens. CRP, Ephorese, BSG, TSH, Kalium, Natrium, Calcium, Fe, CK, BZ, Ferritin

#### **Kollagenstörung:**

Aminosäurenprofil, Hydroxyprolin im 24-h-Urin, Vitamin C

#### **Chelatbildung:**

Vollblutanalyse Mg, Mn, Zn, Cu, Se und Co

#### **Oxidativer/Nitrosativer Stress/Mitochondrienstörung:**

LDH-Isoenzyme, Pregnenolon, oxLDL, Nitrotyrosin (3NT), TAC, GSH, SOD, GPx, ATP-Test, Vit-D, Vit-E, Coenzym Q10, Homocystein, Holotranscobalamin, Methylmalonsäure, Citrullin i.U., Laktat/Pyruvat, fr. Carnitin, S100, MDA

#### **Neurotoxizität:**

Neuro-Stress-Profil, S100B [32], Fettsäureprofil mit Omega-3-Fettsäuren

#### **Diabetes mellitus:**

HbA1c, HOMA-Index

#### **Dysbiose:**

Darmflora, Zonulin, Calprotectin, alpha-1-Antitrypsin, slgA,

### Therapie

Zur Therapie der FQAD liegen bisher leider wenig Erkenntnisse und gesicherte Daten vor. Daher ist die Therapie symptomatisch, polypragmatisch und ergibt sich darüberhinaus aus den pathogenetischen Überlegungen:

#### **1. Kollagenstörung**

Pathogenetisch liegt hier u. a. eine mangelnde Kollagen-Prolin-Hydroxylation vor [33]. Daher wäre die Gabe von L-Hydroxyprolin 600 mg/die eine Therapieoption. Wir geben es in einer kollagenstärkenden Aminosäurekombination u. a. mit Glycin 180 mg und L-Prolin 600 mg. Das entspricht dem in der Primärstruktur (Aminosäuresequenz) des Kollagens am häufigsten wiederholten Sequenzmotiv Glycin-Prolin-Hydroxyprolin.

Dazu wird ein retardiert wirksames Vitamin C 1.000mg mit Flavonoidzusatz gegeben. Es ist der wichtigste Ko-Faktor bei der – in Anwesenheit von Fluorchinolonen (im Folgenden FQ-Fluoroquinolone) – mangelhaft ablaufenden Hydroxylierung der Aminosäuren Prolin zu Hydroxyprolin (Prolyl-4-Hydroxylase).

Hydroxyprolin festigt durch Bildung von Wasserstoffbrücken die benachbarten Kollagen-Polypeptidketten innerhalb eines Kollagenmoleküls und stärkt die kovalenten Quervernetzungen zwischen Kollagenmolekülen. Fehlende Hydroxylierung führt zu schadhafte Kollagenmolekülen, die damit verbundene Funktionseinschränkung des Strukturproteins zu den vorbeschriebenen FQ-induzierten Schäden an jeglichem kollagenhaltigen Bindegewebe.

Die oxidativen Schäden in der Sehnervzelle werden unten besprochen.

## 2. Chelatbildung

Ein großes Problem sind die sehr stabilen Chelat-Proteinkomplexe, die FQ mit fast allen bivalenten Kationen und Proteinanionen bilden.

FQ wieder aus diesen Komplexen zu lösen, wäre eine ideale Therapieoption.

Dies scheint durch Ozon-Therapie möglich zu sein [34]. Gleichzeitig werden bei der Chelatbildung enorme Mengen von Kationen verbraucht und gebunden. Hierdurch kommt es zu einer deutlichen Verarmung dieser Spurenelemente, am bedeutsamsten sind hierbei Magnesium, Calcium, Kupfer, Zink, zwei- und dreiwertiges Eisen, Kobalt und Mangan.

Neben den überaus wichtigen Redox- und Entgiftungssystemen SOD2, GPx, Glutathion und Glutathion-S-Transferase sind die genannten Elemente an der Bildung und Funktion von Hunderten mitochondrienständiger Enzymsysteme beteiligt.

Zusätzlich zum Ausgleich der Defizite ist die Gabe dieser Metalle eine weitere Option, die FQ aus den stabilen Bindungen zu verdrängen. Fe, Mg, Mn, Zn, Cu und Co sind hierbei die natürlichen FQ-Kompetitoren an den Protein-Chelat-Komplexen.

Die Gabe sollte kontinuierlich und eher niedrigdosiert über einen langen Zeitraum erfolgen, da bei hochdosierten Gaben zuviel renal verloren geht. Dies gilt v.a. für Magnesium und Kalium. Ideal sind hierfür niedrig dosierte Kombinationspräparate, vorzugsweise kombiniert mit B-Vitaminen, Q10 und Liponsäure.

Es enthält auch N-acetyl-Cystein als wichtigsten Baustein der Glutathionsynthese sowie etliche mitochondrienstärkende Stoffe wie beispielsweise Liponsäure, allerdings kein Kalium und kein Kobalt.

Vor allem das zweiwertige Magnesium bewirkt das Schließen des PTP-Systems (mitochondrial Permeability Transition Pores) und damit eine Verbesserung des Membranpotentials, das durch FQs, oxidativen Stress und andere Faktoren in einem Circulus vitiosus vermindert ist.

Prinzipiell sollte der Gabe eines jeden Kations eine Vollblutanalyse vorausgehen.

## 3. Oxidativer Stress und Mitochondriopathie

Die antioxidative Therapie ist der Schlüsselpunkt der FQAD-Behandlung. Durch die o.g. Spurenelemente werden die wichtigsten Redoxsysteme gestärkt, allen voran als wichtigste Barriere die manganabhängige SOD2, die eine übermäßige Konzentration von Superoxid und eine damit verbundene Bildung von Peroxynitrit verhindert.

Das durch die SOD gebildete Wasserstoffperoxid wird dann durch Peroxidasen wie Katalasen und vor allem GPx zu Wasser entgiftet, bevor es zu einer verstärkten Lipidoxidation durch das Hydroxylradikal kommen kann.

Voraussetzung hierfür ist die Anwesenheit von Selen als Kernmetall aller Peroxidasen. Dass auch Selen Chelatkomplexe mit FQ bildet, ist aufgrund seiner Bivalenz anzunehmen, ist jedoch zur Zeit Gegenstand weiterer Studien.

Glutathion, ein wichtiges schwefelhaltiges tripeptidisches Thiolmolekül, leidet als wichtigstes endogenes Redoxmolekül der menschlichen Zelle besonders unter dem Angriff der FQ. Es konnte gezeigt werden, dass bereits intrazelluläre Konzentrationen, die um den Faktor 1000 (!) kleiner sind als therapeutische Dosen, die intrazelluläre Konzentration von Glutathion um 20–50% reduzieren [35].

Nicht umsonst jedoch wird Glutathion als „Mutter aller Antioxidantien, Meister der Entgiftung und Maestro des Immunsystems“ bezeichnet [36].

Die nichtenzymatische antioxidative Kapazität der Zelle beruht weitgehend auf Glutathion [37].

Außerdem führt es das Recycling durch von Vitamin C und E zurück zur reduzierten Form und hat zahlreiche weitere biologische Funktionen.

Der Körper produziert zwar sein Glutathion selbst, es wird jedoch durch Ernährungsfehler, Umweltgifte, Medikamente, Stress, Traumen, Altern, Infektionen, Krankheiten und Bestrahlungen ständig dezimiert (wie eben auch in extremer Form durch therapeutische Dosen von FQ!), sodass es nicht selten zu Glutathionmangelzuständen kommt [38].

Therapeutisch kann sowohl der wichtigste limitierende Baustein des Glutathions gegeben werden (Acetyl-Cystein 600 mg/die), es wird jedoch auch erfolgreich per Infusionem verabreicht.

Wir infundieren Glutathion initial mit 600 mg, steigern auf 1.200 mg und dann auf eine Erhaltungsdosis von 1.800 mg pro Infusion und Woche, meist kombiniert mit anderen Substanzen, vorzugsweise Liponsäure (siehe unten) und Vitamin B12 als Hydroxocobalamin. Vitamin B12-Mangel ist im Tiermodell mit schwerstem oxidativem Stress verbunden. Tomohiro [39] konnte zeigen, dass bei B12-Mangel der Glutathionspiegel wie auch die Aktivität der MnSOD, Gesamt-SOD und Katalase signifikant bis zu 66% vermindert sind. Gleichzeitig sinkt der Ascorbinsäurespiegel der Zelle. Dies zusammen mit durch den oxidativen Stress aktivierte Metalloproteinasen führt wiederum zur Degradierung von Kollagen-Protein [40], ein ganz ähnlicher Mechanismus wie bei den FQ, der sicherlich negativ synergistisch wirken dürfte.

Der Vitamin-B12-Mangel führt auch zu Gedächtnisstörungen, am ehesten über das NMDA-Rezeptor-System, die weiter unten behandelt werden. Daher behandeln wir zusätzlich auch mit Gaben von Hydroxocobalamin 1000 mcg s.c. wöchentlich.

Grundsätzlich erscheint es sinnvoll bei oxidativem Stress den „Wasserstoffdruck“ zu minimieren, da das mitochondriale System mit dem Nährstoffangebot

ohnehin schon überfordert ist. Hierfür sollte die Glyko- und Lipolyseaktivität eingeschränkt sein. Glyko- und Lipolyse-Hemmer könnten entsprechend als Reduktoren angesehen werden. Ein natürlicher Glykolysehemmer in der Nahrung ist Citrat, es hemmt die Phosphofruktokinase und aktiviert den Pentosephosphatweg. Essigsäure dagegen bewirkt das Gegenteil und sollte gemieden werden.

Ein weiteres wichtiges therapeutisches Ziel bei den bestehenden Mitochondrienschäden ist die Stimulierung der mitochondrialen Replikation. Stark geschädigte Mitochondrien werden dabei im natürlichen Selektionsprozess eliminiert, da ihnen aufgrund der DNA-Schäden die Replikationsfähigkeit langsam abhanden kommt. Weniger geschädigte Mitochondrien vermehren sich, der Endpunkt würde durch das gesündeste Mitochondrium in der Zelle charakterisiert (Ein ähnlicher Prozess auf Zellebene wird dadurch limitiert, dass bei den am meisten betroffenen Zellen (ZNS und Muskel) der Zellumsatz gegen Null geht. Ähnliches gilt für die bradytrophen Sehnervenzellen).

Die zwei wichtigsten therapeutischen Optionen hierfür sind Fasten und Höhentherapie ( $O_2$ -Mangel). Darüberhinaus hat sich der Wirkstoff Pyrroloquinoline Quinone (PQQ 10–40 mg/die) als ideale Substanz zur Verbesserung der Mitochondrien-Regeneration erwiesen, außerdem schützt er vor oxidativem Stress [41, 42].

In der Nahrung kommt PQQ vermehrt vor in Petersilie, Möhren, Kohl, Spinat Kiwi, Papaya, grünem Tee, Tofu und besonders konzentriert in Natto [43].

Neben dem natürlichen Antioxidans Coenzym Q10 100 mg p.o. hat sich das mitochondrial-selektive Antioxidans MitoQ (5 mg/die) als wirksam herausgestellt.

Eine Studie mit menschlichen Achillessehnenzellen zeigte, dass es in der Lage ist, die Mitochondrien gegen FQ-induzierten oxidativen Stress und Membranschäden zu schützen und das mitochondriale Membranpotential zu stabilisieren [44].

Weitere vielversprechende Antioxidantien sind Resveratrol [45], prinzipiell aber auch alle weiteren Polyphenole, Vitamin C mit Flavonoiden (s.o.), Vitamin E [46], vorzugsweise mit Tocotrienolen sowie Vitamin D [47].

#### 4. Diabetes mellitus

Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist natürlich die Ernährungsumstellung (low-carb, intermittierendes Fasten 1x/Woche, Diner Cancelling) Metformin könnte als Antidiabetikum eine wichtige Rolle spielen, da es darüberhinaus offenbar in der Lage ist, die PTPs (mitochondrial Permeability Transition Pores) zu schließen und damit einen Schutz vor oxidativem Stress zu bieten [48].

#### 5. Neurotoxizität

Zentralnervös gilt es vor allem das GABA-System zu stärken. Hierfür sind nach unserer Erfahrung Präparate gut geeignet, die u. a. die nicht-essentielle Aminosäure L-Glutamin enthalten. Sie kann die Blut-Hirn-Schranke leicht passieren und dient im Gehirn als Vorstufe von GABA. L-Glutamin spielt zudem eine Schlüsselrolle für die Schleimhautfunktion des Magen-Darm-Traktes und sein Immunsystem. Außerdem therapeutisch wichtig ist die essentielle Aminosäure Taurin, die die Aktivität dämpfender Neurotransmitter (z. B. GABA) moduliert und L-Theanin, eine nicht proteinogene Aminosäure, die in den Blättern von grünem und schwarzem Tee und einigen Pilzarten enthalten ist.

L-Theanin erhöht die Konzentration der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin, GABA und Glycin im Gehirn. Gedächtnisstörung und brain-fog, häufige zentralnervöse Symptome, behandeln wir mit Hydroxocobalamin bzw. Allicin als NO-Scavenger bzw. NOS-Hemmer, da hier in der Regel eine Störung des NMDA-Neurorezeptorsystems aufgrund einer zu hohen Anflutung des retrograden Messengers Stickstoffmonoxid besteht. Melatonin hat sich im Hinblick auf mitochondrialen oxidativen Stress durch seine gute Gehirngängigkeit als protektiv erwiesen [44, 49].

Im Gehirn spielt zweiwertiges Zink als häufigstes Metall eine essentielle Rolle bei vielen Proteinen, die in den Abwehrmechanismus gegen oxidativen Stress involviert sind. Daher spielt auch diesbezüglich die Zinkgabe bei chelat-assoziiierter Verarmung eine wichtige therapeutische Rolle [50].

Bei der Neuropathie-Behandlung im peripheren und autonomen Nervensystem ist ein bedeutsamer Bestandteil alpha-Liponsäure 300–600 mg täglich bis 2 x wöchentlich per infusionem für bis zu 2–4 Wochen [51].

Vielversprechende Ansätze sind auch Acetyl-L-Carnitin [52], Vitamin E [53] und Omega-3-Fettsäuren [54].

#### 6. Dybiose und leaky-gut

Zuguterletzt gilt es selbstverständlich, die praktisch obligate antibiotika-induzierte Dysbiose nach Florabefund mit Prä- und Probiotika zu behandeln und dabei etwaige leaky-gut-Schäden einzubeziehen. Dies ist besonders wichtig, weil ein Großteil der FQAD-Therapie per os durchgeführt wird und man dabei auf eine gute Resorptionsfähigkeit angewiesen ist.

---

Dr. med. Stefan Pieper  
Eichhornstraße 7  
78464 Konstanz | Deutschland  
T +49 (0)7531.61133  
kontakt@praxisdrpieper.de  
www.praxisdrpieper.de

---

## Literatur

Die umfassendste einzelne Literaturstelle zu dem Thema ist der Review Article von Michalak K et al. *Treatment of the Fluoroquinolone-Associated Disability: The Pathobiochemical Implications in Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Volume 2017, Article ID 8023935

- [1] Golomb et al., *Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisymptom adverse effects*. *BMJ Case Rep* 2015 Oct 5; 2015
- [2] Charles Bennett, M.D., *University of South Carolina Pharmed Out Conference* June 12, 2015
- [3] a-t, 1992, Nr 11:116
- [4] a-t, 1992, N2 1:6
- [5] a-t 1998, Nr 12:112
- [6] Arabyat RM et al., *Fluoroquinolone-associated tendon-rupture: a summary of reports in FDAs Adverse reporting system: Expert Opin Drug Saf* 2015;14
- [7] Lee CC et al., *Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone*, *JAMA Intern Med.* 2015;175
- [8] Etminan M et al., *Oral Fluoroquinolones and the Risk of Retinal Detachment*, *Jama* 2012;307
- [9] Forsythe CT et al., *Do fluoroquinolones commonly cause arthropathy in children?* *CJEM* 2007 Nov;9
- [10] Stahlmann R et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Sep;39(9):2013-8. *Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy.*
- [11] Sendzik J et al., *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Mar;33(3):194-200, *Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data.*
- [12] Kaleagasioglu F et al., *Review: Fluoroquinolone-Induced Tendinopathy: Etiology and Preventive Measures*, *Tohoku J. Exp. Med.* 2012;226
- [13] Michalak K et al. *Treatment of the Fluoroquinolone-Associated Disability: The Biochemical Implications, Review Article, Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017
- [14] Aristilde et al. *Inhibition of photosynthesis by a fluoroquinolone antibiotic*, *Environ. Sci. Technol.* 2010.44
- [15] Regmi NL et al., *Inhibitory effect of several fluoroquinolones on hepatic microsomal cytochrome P-450 1A activities in dogs*, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 28, no. 6, pp. 553–557, 2005
- [16] Ali AK et al., *Peripheral neuropathy and Guillan-Barré syndrome associated with exposure to systemic fluoroquinolones*, *Ann Epidemiol* 2014 Apr;24
- [17] Bird ST et al., *Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones*, *CMAJ* 2013 Jul 9;185
- [18] *FQ FDA Pharmacovigilance Review* 2013
- [19] Hori S et al., (1993). *Effects of quinolones on the central nervous system*. Washington, D.C: American Society for Microbiology. 513–518
- [20] Christ W et al. (1990). *Central nervous system toxicity of quinolones: human and animal findings*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 26, 219–225
- [21] Dodd PR et al., (1989). *Neurochemical studies on quinolone antibiotics: effects on glutamate, GABA and adenosine systems in mammalian CNS*. *Pharmacology and toxicology*, 64(5), 404–411
- [22] Ilgin S et al., *Toxicol Mech Methods.* 2015;25(5):374-81 *Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: evaluation of possible underlying mechanisms*
- [23] Halliwell RF et al., (1993). *Antagonism of GABAA receptors by 4-quinolones*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 31(4), 457–462
- [24] Fan-Harvard PV et al., (1994). *Concurrent use of foscarnet and ciprofloxacin may increase the propensity for seizures*. *The Annals of pharmacotherapy*, 28(7-8), 869–872
- [25] G. Kushner JM et al., (2001). *Seizures associated with fluoroquinolones*. *The Annals of pharmacotherapy*, 35(10), 1194–1198
- [26] H. Edward J. Et al., *Drug Interactions with Clnafloxacin*, *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Sep; 45(9): 2543–2552.
- [27] Sen S et al., (2007). *Anxiogenic potential of ciprofloxacin and norfloxacin in rats*. *Singapore medical journal*, 48(11), 1028–1032
- [28] Temilolu Idowu et al., *Ubiquitous Nature of Fluoroquinolones: The Oscillation between Antibacterial and Anticancer Activities*, *Antibiotics (Basel).* 2017 Dec; 6(4):26
- [29] J. Sissi C, *The quinolone family: from antibacterial to anticancer agents*. *Curr Med Chem Anticancer Agents.* 2003 Nov;3(6):439-50
- [30] Andriole VT, *The Quinolones - Third Edition*, Academic Press, San Diego California, 2000
- [31] Francis J, *Permanent Peripheral Neuropathy, A Case Report on a Rare but Serious Debilitating Side-Effect of Fluoroquinolone Administration*. *J Investig Med Impact Case Rep.* 2014 Jul-Sep; 2(3)
- [32] Nurullah O et al., *Tau and S100B Proteins as Biochemical Markers of Bilirubin-Induced Neurotoxicity in Term Neonates*, *Ped Neurology* Vol 39,4, Oct 2008
- [33] Badal S et al., *Nonantibiotic effects of fluoroquinolones in mammalian cells*, *Jour. of Biological Chemistry*, 2015, vol 290:36
- [34] Feng M et al. "Fast removal of the antibiotic flumequine from aqueous solution by ozonation: influencing factors, reaction pathways, and toxicity evaluation," *Science of The Total Environment*, vol. 541, pp. 167– 175, 2016
- [35] Pouzaud F et al. "In vitro discrimination of fluoroquinolones toxicity on tendon cells: involvement of oxidative stress," *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol.308, no.1, pp. 394–402, 2004
- [36] Hyman M. *Glutathione: The Mother of All Antioxidants*. *The Blog.* 2011. Available at: [https://www.huffingtonpost.com/dr-mark-hyman/glutathione-the-mother-of\\_b\\_530494.html](https://www.huffingtonpost.com/dr-mark-hyman/glutathione-the-mother-of_b_530494.html). Accessed: 17/11/2017
- [37] Luberda Z. *The role of glutathione in mammalian gametes*. *Reprod Biol.* 2005;5:5
- [38] Nuttall SL et al., *Glutathione: in sickness and in health*. *Lancet.* 1998;351:645

- [39] Tomohiro Bitoa et al., "Vitamin B12 deficiency results in severe oxidative stress, leading to memory retention impairment in *Caenorhabditis elegans*", *Redox Biology* 11 (2017) 21–29
- [40] Siwik DA et al., "Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts", *Am. Physiol. Soc.* 280 (2001) 53–60
- [41] Chowanadisai W et al., "Pyroloquinoline quinone stimulates mitochondrial biogenesis through cAMP response element-binding protein phosphorylation and increased PGC-1 $\alpha$  expression," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 285, no. 1, pp. 142–152, 2010
- [42] Stites T et al., "Pyroloquinoline quinone modulates mitochondrial quantity and function in mice," *The Journal of Nutrition*, vol. 136, no. 2, pp. 390–396, 2006
- [43] Harris CB, "Dietary pyroloquinolon quinone (PQQ) alters indicators of inflammation and mitochondrial-related metabolism in human subjects." *J Nutr Biochem.* 24 (2013) 2076-2084
- [44] Lowes DA et al., "The mitochondria targeted antioxidant MitoQ protects against fluoroquinolone-induced oxidative stress and mitochondrial membrane damage in human Achilles tendon cells," *Free Radical Research*, vol. 43, no. 4, pp. 323–328, 2009
- [45] Tsai TY et al., "The effect of resveratrol on protecting corneal epithelial cells from cytotoxicity caused by moxifloxacin and benzalkonium chloride," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 56, no. 3, pp. 1575–1584, 2015
- [46] Gurbay A et al., "Ciprofloxacin-induced DNA damage in primary culture of rat astrocytes and protection by vitamin E," *Neurotoxicology*, vol. 27, no. 1, pp. 6–10, 2006
- [47] Dzik K et al., "Vitamin D supplementation attenuates oxidative stress in paraspinal skeletal muscles in patients with low back pain", *Eur J Appl Physiol.* 2018 Jan;118(1):143-151. doi: 10.1007/s00421-017-3755-1. Epub 2017 Nov 15.
- [48] Salman ZK et al., "The combined effect of metformin and L-cysteine on inflammation, oxidative stress and insulin resistance in streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats," *European Journal of Pharmacology*, vol. 714, no. 1–3, pp. 448–455, 2013
- [49] Ramis MR et al., "Protective Effects of Melatonin and Mitochondria-targeted Antioxidants Against Oxidative Stress: A Review." *Curr Med Chem* 2015;22(22)
- [50] Valko MK., "Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease," *Archives of Toxicology*, vol. 90, no. 1, pp. 1–37, 2016
- [51] Tingting Han et al., *European Journal of Endocrinology* (2012) 167 465–471, "A systematic review and meta-analysis of  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy
- [52] Sima AA et al., "Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials." *Acetyl-L-Carnitine Study Group. Diabetes Care.* 2005 Jan; 28(1):89-94
- [53] Pace A et al., "Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial." *Neurology.* 2010 Mar 2;74(9):762-6
- [54] Ghoreishi Z et al., "Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial." *BMC Cancer.* 2012 Aug 15; 12:355