

# Todesfälle und Diabetes durch Gyrasehemmer (= Fluorchinolone)

Von Dr. G. Rummel, Facharzt für Allgemeinmedizin, 2008

## Zusammenfassung:

Die Gyrasehemmer zählen zu den wirksamsten Antibiotika und sind als Generika sehr preiswert, weshalb ihre Verwendung stark verbreitet ist. Die Gyrase, die nur bei Bakterien vorkommt, wird gehemmt, **was die Bildung der DNA-Helix verhindert und durch „Supercoiling“ zum Platzen der Bakterien führt**. Durch die ungeordneten Abbauprodukte können Antikörper entstehen, die in besonderen Konstellationen zu schweren Komplikationen führen, Diabetes verursachen, Todesfälle und leukämische Schübe. In einigen Fällen waren die **GAD-Antikörper erhöht nachweisbar**, die beim Diabetes Typ 1 in über 70% zu finden sind. Einerseits gibt es offensichtlich schwerwiegende bis tödliche Komplikationen, die durch Gyrasehemmer ausgelöst werden, andererseits scheint auch eine Diabetes-Erkrankung entstehen zu können und sicher Entgleisungen eines bestehenden Diabetes. Risikogruppen sind Allergiker mit anderen schweren Grundkrankheiten, die Kombination von Virus- und bakterieller Infektion, Operationen, Chemotherapie und Transplantationen.

**Es ist könnte sein, dass der weltweite Anstieg der Diabeteskrankheit durch die Gyrasehemmer ausgelöst wird. Darauf deutet die besonders starke Zunahme in „Armutsländern“ hin.**

In diesem Zusammenhang wird die Entstehung eines Diabetes durch Gyrasehemmer diskutiert. **Hier könnte es sich um die Hemmung des Einbaus von Glucose in den Citrat-Zyklus handeln durch die GAD-Antikörper (Glutamat-Decarboxylase-Antikörper).**

Diese Diabetes-Variante hat Konsequenzen für die Behandlung, da Insulin nicht betroffen ist, weil nur der Mechanismus des Einschleusens der Glucose in den Citrat-Zyklus gestört wäre.

Sicher wird man kritischer mit dem Einsatz der Gyrasehemmer umgehen müssen und die Warnhinweise verschärfen bei bestimmten Risiken.

## Einleitung:

In einer allgemeinärztlichen Praxis ist die Verwendung von Antibiotika wegen Infektionen sehr häufig, was die Chance bietet, die Nebenwirkungen rasch zu ermitteln, da alle Informationen und Verläufe in einer Hand sind. Deshalb können auch seltene Komplikationen erfasst werden. Sind diese Möglichkeiten nicht bewusst, können die Symptome nicht zugeordnet werden.

In den Fallberichten fiel eine Häufung von außergewöhnlichen Reaktionen auf, die dann auch anamnestisch rekonstruierbar waren. Eine Meldung an die Arzneimittelkommission wurde für jedes Ereignis vorgenommen.

Die Gruppe der Gyrasehemmer gehört zu den meist verordneten Antibiotika. Einzelne Namen sind geläufig, aber die Art der Wirkung und die Zugehörigkeit zur Gruppe der Chinolone weniger.

Ciprofloxacin Clioquinol Enrofloxacin  
Danofloxacin Difloxacin Nalidixinsäure  
Fleroxacin Flumequin Ibfloxacin

Marbofloxacin Norfloxacin Ofloxacin  
Orbifloxacin Oxolinsäure Pipemidinsäure  
Sarafloxacin Temafloxacin  
Avalox Levofloxacin

Der entscheidende Wirkmechanismus der Gyrasehemmer ist die Blockierung des Enzyms Gyrase bei Bakterien, wenn sich das Antibiotikum andockt. Da die Gyrase für den geordneten Aufbau der Sequenzen der DNA verantwortlich ist, kommt es bei der Zellvermehrung zu einem Knäuel an Aminosäuren-Fragmenten (Supercoiling), statt zum Aufbau einer Doppelspirale der Helix. Dieser ungeordnete Knäuel führt zum erwünschten Platzen des Bakteriums und verhindert die Vermehrung.

Auf Grund akuter Nebenwirkungen bei einigen Patienten wurden ähnliche Fälle retrospektiv analysiert und zusammengestellt. Alle Fälle sind der Arzneikommission als UAW gemeldet.

## Falldokumentationen in Kurzform

### A. Todesfälle durch Gyrasehemmer

1. Gö.E. 51 J., weibl., Tavanic 500 (Levofloxacin) wegen akuter Phlegmone, Tod nach 2 Tagen wahrscheinlich durch toxischen Schock, wurde tot aufgefunden. Hatte Diabetes, Psoriasis, Hypertonie, chron. Colitis, rez. Harnwegsinfekte, Arthrosen, massive Adipositas, dilative Cardiomyopathie nach Myocarditis
2. Kl.Ka. 48 J., männl., Bonoq 400 (Gatifloxacin) wegen akuter asthmoider Bronchitis bei Virusinfekt. Entwickelte innerhalb 2 Tagen schweren Soor und „Herzschwäche“, nach wenigen Schritten dyspnoisch und cyanotisch, starb nach 6 Wochen in der Klinik an einer nekrotisierenden Cardiomyopathie während einer versuchten Herzoperation wegen Aortenstenose Grad 3.
3. Wa. Si. 33 J., weibl., Ciprofloxacin mehrfach und weitere Gyrasehemmer wegen rez. Pneumonien, nach akuter Gabe Ciprofloxacin 500 wegen Anämie in Klinik: akute myeloische Leukämie FAB M V, Stabilisierung durch Stammzell-Transplantation, nach mehren Infekten mit Tavanic 500 behandelt, erneute AML mit Abstoßung der Stammzellen, nach wenigen Monaten und erneuter Stammzell-Transplantation Exitus nach erneuter Gabe von Tavanic und anderen Antibiotika . Die Auswahl der Antibiotika geschah durch die Klinik.

### B. Diabetesauslösung oder akute Exacerbation eines Diabetes

1.Fall:

Bi.Ma. 39 J., männl., keine diabetische Belastung, schlank, nach Actimax 400 (Moxifloxacin) wegen Virusinfekt und sekundärer Sinu-Bronchitis frischer Diabetes innerhalb von 2 Wochen. Allergiker mit Pollinosis und rez. Infekten.

GAD –AAK 25,3 E/ml !! Insulin- und Inselzell-AK neg

2.Fall

Hos.T. 48 J., männl., Mutter Diabetes, mäßig adipös, wird wegen Diabetes- Entgleisung akut in Klinik behandelt mit hohen Dosen Insulin, dadurch schwere Sehstörung, die erst nach Absetzen des Insulins zu Hause verschwand. Auslösung durch Ciprofloxacin im Urlaub wegen schwerer Magen-Darm-Infektion. Hatte vorher zwei Schübe auch nach Ciprofloxacin. Inzwischen seit 2 Jahren HbA1c unter 6% ohne Medikamente.

GAD-AK und ICA negativ

3. Fall

Scho.EM. weibl., 54 J., adipös, Asthma. Zwei Schübe des Diabetes ausgelöst durch Levofloxacin und Ciprofloxacin.

4. Fall

Hü.Er., 69 J., weibl., rez. Infekte erhält Actimax 400 (Moxifloxacin) bei Pneumonie nach Virusinfekt, keine diabetische Anamnese, entwickelt Diabetes. Bei späterem Verlauf Normalisierung, seit 3 J. ohne erhöhte Glucosewerte. HbA1C im Normbereich ( 5,0%)

## 5. Fall

Spe.U. 67 J., männl., hatte 2004 erstmals Diabetes nach Phlegmone behandelt mit Ciprofloxacin. Danach noch zwei Schübe des Diabetes nach Ciprofloxacin wegen Infektionen. Normalisierung des HbA1c nach jeweils 3 Monaten mit oraler Therapie. Nach 2 J. immer noch normaler HbA1c ohne Medikamente. GAD-AK neg.

### **C. Schwere Komplikationen**

#### 1. Fall

Kö.Chr. 40J. weibl., rez. Infekte, Ekzeme, bekam unter Tarivid (Ofloxacin) Schocksyndrom mit Nierenversagen. Indikation war eine Adnexitis mit operativem Eingriff. Konnte wiederhergestellt werden.

#### 2. Fall

Pe.A. 40 J., M.Hodgkin mit Chemo und Radiatio behandelt. Nach 4 J. wegen Bronchitis Ofloxacin, danach AML, Exitus in myeloischer Krise.

## **Diskussion**

### **A. Diabetesauslösung durch Gyrasehemmer**

Dieser Zusammenhang ist auf Grund der Fallzusammenstellung und der Analyse der einzelnen Fälle als wahrscheinlich anzusehen. Dabei ist festzustellen, dass die Gyrasehemmer nicht konsequent bei jedem Patienten den Diabetes auslösen, sondern nur unter bestimmten Konstellationen. Zunächst kann jeder Infekt bei einem latenten Diabetiker eine Exacerbation auslösen, was bekannt ist. Das verschleiert aber den Einfluss von Medikamenten, sodass der Infekt als entscheidend angesehen wird und nicht die Bedeutung des Antibiotikums.

Wesentliche Ursache dafür ist der „Supercoiling“-Effekt der Gyrasehemmer, der zu unförmigen Klumpen von Bakterienresten mit losen Teilen der DNA führt, die nicht problemlos abzubauen sind, wodurch wahrscheinlich eine Fremdkörperreaktion ausgelöst wird und dadurch eine „Allergisierung“. Das Produkt ist der erhöhte Wert an GAD-Antikörpern, die häufig bei bestimmten Formen des Diabetes zu finden sind, häufiger als Insulin- und Inselzellen-Antikörper. (GAD= Glutamat-Decarboxylase)

Neben der Infektion, die die Gabe des Antibiotikums erfordert, ist auch eine allergische Diathese als Mitverursacher anzunehmen, da alle geschilderten Fälle unter allergischen Symptomen litten. Dazu kommen noch die Kombinationen mit Virusinfektionen, Stress oder Operationen. Es müssen also mehrere Bausteine zusammenwirken, um einen Diabetes auszulösen. Dieser Zusammenhang konnte aber in der Häufung bei keiner anderen Gruppe von Antibiotika beobachtet werden.

Gestärkt wird diese Hypothese durch die unfreiwillige Auslösung mehrerer Schübe des Diabetes durch Gyrasehemmer bei wiederholter Gabe. Das bedeutet, dass es einmal den Mechanismus der Neuentstehung des Diabetes durch Gyrasehemmer gibt und dass danach Schübe auch bei geringerem Komplikationsgrad durch diese ausgelöst werden können. In drei Fällen konnte durch vorsichtige Behandlung der jeweilige Schub innerhalb von drei Monaten wieder normalisiert werden, sodass keine Medikamente mehr antidiabetogen erforderlich waren.

Der Einsatz von relativ hohen Dosen Insulin führt eher zur Chronifizierung des Diabetes, da kein Insulinmangel bei dieser Art des Diabetes besteht. Eine relativ defensive Verordnung mit oralen Antidiabetika ist in diesen Fällen vorzuziehen, auch auf Kosten vorübergehend erhöhten Glucose-Werten zwischen 150-300mg/dl. Das zeigt eindringlich der Fall 2 aus Gruppe B. Es ist nur mit einer unkritischen Einstellung zum Insulin zu erklären, wenn ein latenter Diabetes in der Klinik mit 30-40 E Insulin pro Tag behandelt wird und zwei Tage nach Reduktion auf 12 E der Patient immer noch hypoglykämisch ist und

nach drei Tagen ohne Medikation Werte zwischen 80-130mg/dl Glucose hat und seine „Sehstörung“ komplett verschwindet und auch später beschwerdefrei ist ohne Medikamente.

Der Unterschied zu anderen Antibiotika konnte an einigen Fällen dokumentiert werden, die trotz Infekten und Antibiotika keine Diabetesentgleisung hatten. Es waren Erythromycine und Ampicilline im Einsatz.

**Eine interessante Hypothese ist auf Grund dieser Ergebnisse die Vermutung, dass der Anstieg des Diabetes-Kranken weltweit von 30 Millionen 1990 auf 150 Mill. 1995 und 220 Mill. 2006 durch den großzügigen Einsatz der Gyrasehemmer ausgelöst wird und nicht durch das eher abnehmende Übergewicht. Ausgerechnet in den Ländern der Dritten Welt mit Nahrungsmangel und Normalgewicht sind die höchsten Steigerungen zu verzeichnen, während in Europa und Amerika der Anstieg viel geringer ist. Gerade Ciprofloxacin ist ein erschwingliches Mittel, das regelmäßig bei Infekten und Durchfallerkrankungen eingesetzt wird.**

Dass Diabetes einen komplexen Mechanismus hat mit verschiedenen Varianten ist derzeit wissenschaftlich unbestritten. Die Einteilung in „juvenilen“ und „Altersdiabetes „ wurde aufgegeben, weil es zu viele Mischformen gibt. Das Beispiel der Gyrasehemmer als Auslöser einer Form des Diabetes ohne Inselzell- und Insulin-Antikörper ist ein Hinweis, dass es vielleicht noch mehr Möglichkeiten der Entstehung gibt. Es ist auch zu diskutieren, dass bei den beschriebenen Fällen nur zwei GAD-AK hatten und dass die Exacerbation ohne Bildung von GAD-AK ablief. Demnach handelt es sich wahrscheinlich um einen Mechanismus in dem die GAD-AK nur eine Möglichkeit ist.

## **B. Diskussion - Todesfälle oder schwere Komplikationen**

Der Zusammenhang von Gyrasehemmern mit schweren bis tödlichen Komplikationen beruht auf speziellen Grundlagen. Berichte sind immer wieder zu lesen, wie allergische und schockähnliche Symptome bei Operationen unter antibiotischer Gabe von Chinolonen vorkommen( Allergol. Immunopathol (Madr) 1-2/2000; 28:24-36) mit der Empfehlung, diese generell nicht mehr intraoperativ zu verwenden. **Die Autoren fanden in mehr als 50% dieser Fälle autoimmune Reaktionen!** Das ist ein wichtiger Hinweis, dass diese Reaktionen über das übliche allergische Geschehen hinausgehen. Eine Operation stellt zum Beispiel immer einen „aggressiven“ Akt dar, der auch eine generalisierte immunologische Alarmierung verursacht. Kommen in solch kritischen Zuständen weitere aggressive Faktoren hinzu, kann dies zu den beschriebenen Komplikationen führen. Der Mechanismus kann am Beispiel des operativen Eingriffs in Narkose dargestellt werden.

Man sollte beachten, dass die Größe der Wunde auch ein negativer Faktor ist wie großer Blutverlust, Dauer des Eingriffs, Organverlust. Diese Faktoren sind als Stress zu betrachten, der natürlich auch in der Operationsvorbereitung schon besteht als Patientenangst. Der wesentliche Fortschritt der minimal-invasiven Technik ist das Vermeiden größerer Wunden. Dem Körper sind die kleineren Wunden aus der Erfahrung geläufig, sodass er darauf wenig reagiert, weil ihm die Muster bekannt sind.

Die Abstufung einer allergischen Reaktion, die automatisch in eine autoimmune Reaktion übergehen kann, besteht in

1. Lokaler Reaktion
2. Disseminierter Reaktion
3. Schockreaktion
4. Autoimmuner Reaktion

In der dritten und vierten Stufe sind bereits ungeordnete, chaotische Abläufe vorhanden. Diese sind auch der Grund für die schweren und tödlichen Komplikationen der beschriebenen Fälle Besonders bemerkenswert ist, dass bei zwei Todesfällen (Fälle 2,3 unter A.) Schübe von leukämischen Krankheiten ausgelöst wurden und davon auch die Stammzellentransplantate betroffen waren durch „unübliche“ Abstoßung.

Alle Fälle hatten eine allergische Krankheit, belastende andere Krankheiten und der Gyrasehemmer löste mit der Infektion im Hintergrund die Zwischenfälle aus. Auf Grund dieser Erkenntnisse sollten Risikopatienten mit Allergien keine Gyrasehemmer erhalten.

**Literaturverzeichnis:**

Allerg.Immunpathol.(Madrid) 1-2/2000;28:24-36)

J. Seufert et al., Uni Würzburg, Projekt GAD, Diabetes 2003:Forschungsbericht

Bild der Wissenschaft plus Heft 13

**Fazit für die Praxis:**

**Die Gruppe der Gyrase-Hemmer kann bei allergischen Patienten und bei schweren anderen Krankheiten zu gefährlichen Komplikationen führen. Besonders bemerkenswert ist, dass ein Diabetes ausgelöst werden kann und ein bestehender entgleisen kann. Auch tödliche Zwischenfälle sind möglich.**

Der Einsatz sollte bei Diabetikern, Allergikern, Patienten mit leukämischen Erkrankungen, bei Chemotherapie und autoimmunen Erkrankungen vermieden werden.

Copyright Dr G Rummel