**Wenn Antibiotika giftig werden**

Häufig verschriebene Medikamente namens Fluoroquinolone verursachen seltene, behindernde Nebenwirkungen. Forscher kämpfen darum herauszufinden, warum.

Im Jahr 2014 machte Miriam van Staveren Urlaub auf den Kanarischen Inseln und fing sich eine Infektion ein. Ihr Ohr und ihre Nasennebenhöhlen pulsierten, und sie ging zum Arzt, der eine sechstägige Kur des beliebten Antibiotikums Levofloxacin verordnete. Drei Wochen später, nachdem sie nach Amsterdam zurückgekehrt war, begannen ihre Achillessehnen zu schmerzen, dann ihre Knie und Schultern. Sie entwickelte stechende Schmerzen in ihren Beinen und Füßen sowie Müdigkeit und Depressionen. "Ich wurde kränker und kränker", sagt sie. "Ich hatte den ganzen Tag Schmerzen." Die 61-jährige Arztin, zuvor aktiver Tennisspielerin und Wandererin, konnte kaum laufen und musste auf allen Vieren die Treppen hoch steigen.

Seitdem hat sie eine Vielzahl von medizinischen Spezialisten aufgesucht. Einige erklärten ihre Symptome als psychosomatisch. Andere schlugen Diagnosen der Fibromyalgie oder des chronischen Erschöpfungssyndroms vor. Van Staveren hat jedoch keinen Zweifel. Sie ist überzeugt, dass das Antibiotikum sie vergiftet hat.

Sie ist nicht alleine. Levofloxacin gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Fluorchinolone genannt werden und zu den am häufigsten verschriebenen Antibiotika weltweit gehören. In den USA haben die Ärzte im Jahr 2015 32 Millionen dieser Medikamente verschrieben und diese sind damit die viertbeliebteste Antibiotika-Klasse des Landes. Aber für einen kleinen Prozentsatz von Menschen haben Fluorchinolone eine schlechte Wirkung entwickelt. Auf Websites und Facebook-Gruppen mit Namen wie "Floxie Hope" und "My Quin Story" sammeln sich Tausende von Menschen, die nach der Behandlung mit Fluoroquinolon erkrankt sind, um Erfahrungen auszutauschen. Viele von ihnen beschreiben einen verheerenden und fortschreitenden Zustand, der von psychiatrischen und sensorischen Störungen bis hin zu Problemen mit Muskeln, Sehnen und Nerven reicht, die sich fortsetzen, nachdem die Menschen die Medikamente abgesetzt haben. Sie nennen es "gefloxt".

Jahrzehntelang waren die Aufsichtsbehörden und die Ärzteschaft skeptisch, dass eine kurze Antibiotika-Einnahme solch verheerende langfristige Auswirkungen haben könnte. Aber nach hartnäckigen Kampagnen von Patientengruppen begannen sich die Einstellungen im Jahr 2008 zu ändern, als die US-amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) den ersten von einer Reihe von starken Warnmeldungen über die Nebenwirkungen von Fluorchinolon-Medikamenten, einschließlich Sehnenriss und irreversible Nervenschäden. Im Jahr 2016 akzeptierte die Behörde das Vorhandensein eines potenziell dauerhaften Syndroms, das als Fluoroquinolon-assoziierte Behinderung (FQAD) bezeichnet wird, und empfahl, die Medikamente für schwere Infektionen zu reservieren. Dieser Schritt hat andere Aufsichtsbehörden dazu veranlasst, die Antibiotika neu zu bewerten: Health Canada hat Ärzte im Januar 2017 vor seltenen Fällen anhaltender oder behindernder Nebenwirkungen gewarnt, und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) wird voraussichtlich in diesem Jahr die Ergebnisse einer Sicherheitsüberprüfung veröffentlichen. nach einer für Juni geplanten öffentlichen Anhörung.

Fluorchinolone sind wertvolle Antibiotika und für die meisten Menschen sicher. Dennoch sind sie so weit verbreitet, dass ihre Nebenwirkungen allein in den USA Hunderttausenden von Menschen schaden könnten, sagen Wissenschaftler, die mit Patienten arbeiten, um die Ursachen von FQAD zu beseitigen. Die Fluorchinolontoxizität sei ein überzeugendes Beispiel dafür, dass Antibiotika nicht nur Mikroben schädigen, sondern auch menschliche Zellen ernsthaft schädigen können. Bis vor kurzem konzentrierten sich Untersuchungen über die Nebenwirkungen von Antibiotika darauf, wie die Medikamente das menschliche Mikrobiom stören, sagt James Collins, ein medizinischer Ingenieur am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge. "Antibiotika stören auch unsere Zellen, und in ziemlich heftiger Weise", sagt er.

**Die dunkle Seite der Fluorchinolone**

Chinolon-Antibiotika, die erstmals in den 1960er Jahren entwickelt wurden, töten Bakterien durch Blockierung von Enzymen ab, die als Topoisomerasen der Klasse II bezeichnet werden und die DNA normalerweise während der Zellreplikation entwirren. Diese Enzyme schneiden normalerweise die Doppelhelix der DNA, führen einen anderen Teil des Strangs durch den Spalt und reparieren dann den Schnitt. Aber Chinolone binden sich an die Enzyme und verhindern, dass sie ihre Schnitte reparieren. In den 1980er Jahren fügten die Forscher den Strukturen der Chinolone Fluoratome hinzu. Dies ermöglichte es den Antibiotika, Gewebe im gesamten Körper, einschließlich des zentralen Nervensystems, zu penetrieren und ihre Wirksamkeit gegen eine breite Palette bakterieller Infektionen zu steigern.

Einige von der FDA zugelassene Fluorchinolone wurden nach schwerwiegenden Nebenwirkungen und mehreren Todesfällen - zum Beispiel 1999 zurückgezogene Trovafloxacin - und beschädigter Lebern schnell vom Markt genommen. Aber andere wurden das Antibiotika der ersten Wahl sowohl für schwere Infektionen als auch für Routine-Beschwerden, trotz seltener Nebenwirkungen. "Dies sind stark verwendete Medikamente, weil sie sehr effektiv sind", sagt Joe Deweese, ein Biochemiker, der Topoisomerasen am Lipscomb University College für Pharmazie in Nashville, Tennessee studiert. In den 1990er Jahren wurde Ciprofloxacin (Cipro) an US-amerikanische Truppen verabreicht, die im Persischen Golf zur Prophylaxe bei Anthrax-Sporen dienen. Und im Jahr 2001 stieg der Absatz von Cipro nach einer Reihe von Terroranschlägen mit Anthrax; Die US-Zentren für Seuchenkontrolle und -prävention (CDC) empfahlen eine 60-tägige Kur für alle Personen, bei denen die Gefahr einer Exposition bestand.

Aber zu diesem Zeitpunkt hatten einige Leute bereits potentielle Probleme gemeldet. 1998 veröffentlichte der US-amerikanische Journalist Stephen Fried (jetzt an der Columbia Journalism School in New York) ein Buch mit dem Titel Bitter Pills über die schwere und lang anhaltende neurologische Reaktion seiner Frau auf Ofloxacin. Es trug dazu bei, eine Welle von Berichten auf Websites wie dem Quinolone Antibiotics Adverse Reaction Forum auszulösen, das 2001 mehr als 5.000 Beiträge beherbergte. Der verstorbene Jay Cohen, damals Psychiater und medizinischer Forscher an der Universität von Kalifornien, San Diego, kontaktierte Patienten über die Websites und veröffentlichte 45 Fallstudien1. Cohen warnte, dass nach der Einnahme von Fluorchinolonen einige Menschen ernsthafte Probleme in mehreren Organen hatten. Diese Effekte kamen schnell und dauerten Monate oder Jahre.

Cohens Arbeit wurde damals wegen seiner Abhängigkeit von Online-Foren weitgehend abgelehnt. Aber Beschwerden und Patientenanträge gingen weiter. Von den 1980er Jahren bis Ende 2015 erhielt die FDA Berichte von mehr als 60.000 Patienten, die Hunderttausende von "schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen" im Zusammenhang mit den noch auf dem Markt befindlichen 5 Fluorochinolonen aufzeigten (am häufigsten Sehnenruptur sowie neurologische und psychiatrische Symptome) ), darunter 6.575 Todesmeldungen. Die FDA sagt, dass die Berichte über unerwünschte Ereignisse, die sie erhält - von Medikamentenherstellern, Ärzten und direkt von Verbrauchern eingesendet - nicht dazu verwendet werden können, um Rückschlüsse auf die Schwere der Probleme im Zusammenhang mit Drogen zu ziehen. Dennoch haben die Fluorchinolone mehr Beschwerden hervorgerufen als andere, häufiger verwendete Antibiotika. Es wird geschätzt, dass nur 1-10% der unerwünschten Ereignisse der FDA gemeldet werden, was nahe legt, dass Fluorchinolone allein in den USA Hunderttausende von Menschen geschädigt haben könnten, sagt Charles Bennett, Hämatologe am College of Pharmacy der University of South Carolina in Kolumbien. Bennett ist außerdem Direktor des Southern Network on Adverse Reactions, einer staatlich finanzierten Pharma-Sicherheitsüberwachung, der seit 2010 mit Menschen arbeitet, die von Fluorchinolonen betroffen sind.

Im Jahr 2008 kündigte die FDA "Black Box" Warnungen wegen der Sehnenruptur an die von den Antibiotika verursacht werden; Im Jahr 2013 erhöhte sich das Risiko irreversibler Nervenschäden. (Solche Warnhinweise sind in einer schwarzen Box auf Arzneimitteletiketten angebracht und machen auf ernste oder lebensbedrohliche Risiken aufmerksam.) Als Warnungen aufkamen, leiteten Patienten Klagen gegen die Hersteller der Arzneimittel ein und behaupteten, sie seien nicht angemessen über Risiken informiert worden. Diese Fälle wurden auf verschiedene Art und Weise gewonnen, verloren oder wegen ungenannter Beträge beigelegt, und viele sind noch im Gange; Hersteller argumentieren, dass sie Risiken angemessen behandelt haben, und arbeiten mit der FDA zusammen, um Sicherheitsetiketten zu aktualisieren.

Im November 2015 stimmte die FDA dafür, FQAD als ein Syndrom auf der Grundlage von 178 Fällen anzuerkennen, die die Behörde als eindeutig betrachtete: ansonsten gesunde Menschen, die Fluorochinolone für kleinere Beschwerden einnahmen und dann behindernde und möglicherweise irreversible Zustände entwickelten2. Die FDA stellte auch ein beunruhigendes Muster fest: Fluoroquinolone hatten einen viel höheren Anteil an Behinderungen in ihren Berichten über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als andere Antibiotika.

**Mitochondriale Schädigung**

Beatrice Golomb von der Universität von Kalifornien in San Diego arbeitet seit einem Jahrzehnt mit Menschen, die von Fluorchinolonen betroffen sind, beginnend mit David Melvin, einem Polizeibeamten und begeisterten Radfahrer, der nach der Verabreichung von Levofloxacin bei Verdacht auf Epididymitis im Jahr 2007 einen Rollstuhl benutzen musste Laut Golomb könnten Fluorchinolone die Mitochondrien schädigen, die Kraftpakete in menschlichen Zellen, die vor Milliarden von Jahren aus symbiotischen, bakterienähnlichen Zellen entstanden sind. Diese Art von Schaden kann jede Zelle im Körper beeinflussen, was erklärt, warum eine breite Palette von Symptomen auftreten und die sich mit der Zeit verschlimmern können

Isolierte Studien aus den 1980er Jahren deuten darauf hin, dass Fluorchinolone die Funktion der Mitochondrien beeinträchtigen, aber eine Studie von Collins und seinen Kollegen aus dem Jahr 20134 ist die überzeugendste, sagen Forscher. Sie berichteten, dass Antibiotika in mehreren Klassen oxidativen Stress - eine Ansammlung von reaktiven, sauerstoffhaltigen Molekülen - in Mitochondrien auslösten und ihre Funktion in einer Reihe von Säugetierzellen sowie in Mäusen hemmten. "Wir waren überrascht, wie stark der Effekt war und wie verbreitet der Effekt in den verschiedenen Klassen war", sagt Collins. Aber "die größten Effekte wurden in den Chinolonen gesehen".

Auch Pharmaforscher hatten das Problem erkannt: Toxikologin Yvonne Will und ihre Kollegen von Pfizer in Groton, Connecticut, berichteten 2010 über einen Test, mit dem die Schädigung der Mitochondrien frühzeitig in der Medikamentenentwicklung nachgewiesen werden konnte. Sie fanden heraus, dass einige Antibiotika Mitochondrien beeinflussen und andere nicht. Jedes von ihnen getestete Fluorchinolon beschädigte Mitochondrien in menschlichen Leberzellen - was von den Forschern als "starke Wirkung" bei therapeutischen Konzentrationen beschrieben wurde, obwohl Will warnt, dass es nicht möglich ist, von diesem Ergebnis auf klinische Ergebnisse zu extrapolieren.

Aber das Potenzial für mitochondriale Schäden wird immer noch nicht allgemein unter Antibiotika-Forschern und der medizinischen Gemeinschaft geglaubt, sagt Collins. "Ich denke, die Menschen gehen im Allgemeinen davon aus, dass Antibiotika keine Auswirkungen auf Säugetierzellen haben", sagt er. Ein Problem ist, dass es immer noch keinen verlässlichen Biomarker gibt, den Forscher nutzen können, um mitochondrialen Schaden bei Menschen zu testen, indem sie die Zelllinienforschung an die klinische Erfahrung binden. Es ist auch nicht genau bekannt, wie die Fluorchinolone menschliche Zellen schädigen. Ein Bericht der FDA von 2013 über die Sicherheit von Antibiotika z. B. zitierte eine Studie aus dem Jahr 19966, in der berichtet wurde, dass cipro DNA-Brüche in Mitochondrien in einer Vielzahl von Säugerzelllinien verursacht. Aber Neil Osheroff, ein Biochemiker an der Vanderbilt Universität in Nashville, Tennessee, der Fluorchinolone studiert, zweifelt an diesem Ergebnis. Er hat seine eigenen Labortests durchgeführt und festgestellt, dass die Fluorchinolone, die von Ärzten verschrieben werden, in therapeutischen Konzentrationen einen sehr geringen Einfluss auf die menschliche DNA7 haben. Unterdessen ist die Mitochondrienschädigung nicht die einzige Theorie: Eine 2015 an humanen Nierenzellen durchgeführte Studie8 berichtete, dass Fluorchinolone an die aktiven Zentren mehrerer Enzyme, die die DNA modifizieren, an Eisenatome binden können, was zu epigenetischen Veränderungen führen könnte zu einigen der Nebenwirkungen der Medikamente.

Auf einer Konferenz im vergangenen September berichtete Bennett über vorläufige Daten, die darauf hinweisen könnten, warum nur einige Menschen ernste Nebenwirkungen von Fluorchinolonen entwickeln. Er nahm Speichelproben von 24 Personen, die neuropsychiatrische Nebenwirkungen berichteten - wie Gedächtnisverlust, Panikattacken und Depressionen - und stellte fest, dass 13 von ihnen (57%) eine Genvariante teilten, die normalerweise nur in 9% der Bevölkerung vorkam. Bennett enthüllt die Identität des Gens nicht, weil er eine Patentanmeldung in Bearbeitung hat, aber er sagt, dass es eine Seite zu sein scheint, die mit dem schlechten Metabolismus der Chinolone zusammenhängt. Eine solche Mutation kann dazu führen, dass gefährlich hohe Konzentrationen des Arzneimittels in den Zellen akkumuliert werden, einschließlich im Gehirn. Bennett führt jetzt eine Studie mit 100 weiteren Teilnehmern durch, um zu sehen, ob er das Ergebnis reproduzieren kann. Wenn dies der Fall ist, könnte dies zu einem Gentest führen, um Personen zu identifizieren, die die Medikamente nicht erhalten sollten.

**Mangel an Unterstützung**

Die meisten Wissenschaftler, die zur Natur der Fluorchinolone gefragt wurden, sagten, dass mehr Forschung benötigt wird, um ihre Nebenwirkungen zu verstehen. Collins hofft, in anderen Tiermodellen mitochondriale Schäden durch Antibiotika zu untersuchen. Er und Murphy haben auch in Laborstudien4,9 herausgefunden, dass die Verabreichung von Antioxidantien zusammen mit Fluorchinolonen die Auswirkungen auf die Mitochondrien abzuschwächen scheint. Murphy ist an Versuchen interessiert, mitochondriale Toxizität in Arzneimitteln zu vermeiden; Er besitzt Anteile an einer Firma, die etwas aufstellen will. Aber solche Studien sind schwierig und teuer, insbesondere für Medikamente, die in manchmal lebensbedrohlichen Situationen verabreicht werden, sagt er. Golomb führt derzeit eine Online-Umfrage durch, bei der Informationen über die Erfahrungen tausender Patienten gesammelt werden. Sie hofft, dass es zu Hypothesen darüber führen wird, was den Schaden mildern könnte, die dann in klinischen Studien getestet werden könnten. Aber wenig Unterstützung ist verfügbar. Das ist typisch für die Forschung zur Arzneimittelsicherheit. Die Untersuchung von Medikamenten, die seit Jahren auf dem Markt sind, haben für Forschungseinrichtungen wie die US-amerikanischen National Institutes of Health keine Priorität, sagt Bennett. Hersteller haben keinen Anreiz, Post-Market-Sicherheitsstudien zu finanzieren, insbesondere für patentfreie Arzneimittel wie Cipro und Levofloxacin, bei denen die überwiegende Mehrheit der Verkäufe von Generikaherstellern stammt. "Es gibt also wirklich niemanden, der sich für diese Arbeit einsetzt", sagt Bennett.

**Ein weiterer Faktor ist die Zurückhaltung der Wissenschaftler bei der Veröffentlichung von Ergebnissen, die für Arzneimittelunternehmen möglicherweise ungünstig sind. "Es gibt eine lange Geschichte von nachteiligen Maßnahmen gegen Menschen, die Arzneimittel- und chemische Schäden aufdecken", sagt Golomb. Sie zitiert eine vom Pharmaunternehmen Merck erstellte Liste von Ärzten, die das entzündungshemmende Medikament Vioxx (Rofecoxib), das wegen eines erhöhten Risikos für Herzinfarkt und Schlaganfall vom Markt genommen wurde, kritisierten. Laut internen E-Mails, die 2009 im Rahmen eines Vioxx-Sammelklageverfahrens in Australien vor Gericht veröffentlicht wurden, enthielt eine Liste der Merck-Mitarbeiter per E-Mail die Namen der Ärzte mit den Aufschriften "neutralisieren", "neutralisieren" oder "diskreditieren". neben ihnen. (Merck reagierte nicht auf die Bitte der um einen Kommentar.) Aggressive Taktiken seien "ein sehr großes Problem", sagt Bennett, der sagt, dass er in der Vergangenheit von Pharmaunternehmen bedroht worden sei.**

Für Osheroff gibt es dringlichere Bedenken hinsichtlich der Fluorchinolone, wie zum Beispiel das Auftreten antibiotikaresistenter Infektionen bekämpft und neue Antibiotika entwickelt werden können. Aber er und andere Wissenschaftler sind sich einig, dass Ärzte Fluorchinolone nicht für relativ kleine Infektionen verschreiben sollten, wenn sie andere Medikamente verwenden könnten. Die Warnungen der FDA auf Arzneimittellabels haben jedoch nur langsam Ergebnisse erbracht. Verordnungen für die Medikamente zwischen 2011 und 2015, nach der CDC fallen (siehe 'verschriebene Antibiotika' letzte Seite). Dies legt nahe, sagt Bennett, dass offizielle Warnungen nicht genug waren, um Ärzte dazu zu bringen, ihre Gewohnheiten zu ändern. Allein die Kennzeichnung für Fluorchinolone hat sich in den letzten 4 oder 5 Jahren um das 20-fache geändert, sagt er. "Es ist fast unmöglich, dass Ärzte auf dem neuesten Stand sind." Dennoch sind die Verschreibungen von Fluorchinolon-Antibiotika in den USA 2016 um rund 10% zurückgegangen, und die Gesamtwerte für das erste Halbjahr 2017 deuten darauf hin, dass die Verschreibungen im letzten Jahr wieder gesunken sind nach unveröffentlichten Zahlen von lt. Nature IQVIA, einem Gesundheitsunternehmen in Durham, North Carolina.

Unterdessen beklagt sich Van Staveren in Amsterdam, dass sie trotz ihrer medizinischen Ausbildung immer noch keinen Arzt finden kann, der ihr glaubt. Sie wartet auf die Empfehlungen der EMA und hofft, dass sie der FDA bei der Anerkennung von FQAD folgen und davor warnen wird. (Die EMA lehnte es ab, während der Überprüfung Stellung zu nehmen.) "Ich möchte, dass Ärzte über die Risiken informiert werden, egal wie selten oder nicht," sagt van Staveren. "Ich möchte überall Warnungen und ich möchte, dass die Warnungen ernst genommen werden."

