

PEG

Königswinter, 21. März 2016

Verträglichkeit und Wechselwirkungen

**Bedeutung für die initiale
Antibiotikatherapie**

Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Masterstudiengang Toxikologie



Antiinfektiva

Interaktionen mit anderen Arzneistoffen

Relativ häufig:

- Azole
- antiretrovirale Virustatika
- Antituberkulotika
- Tetrazykline
- Makrolide
- Chinolone
- Cotrimoxazol

Eher selten bei:

- β -Laktamantibiotika

Auswirkungen:

- ☞ Zunahme unerwünschter Wirkungen
- ☞ Reduktion der Wirksamkeit (Risiko für Resistenzen!)

... betreffen entweder das Antibiotikum oder das andere Arzneimittel.

Hilfreiche Internetseiten:

www.hiv-druginteractions.org
www.fungalpharmacology.org

Unerwünschte Wirkungen von Antibiotika

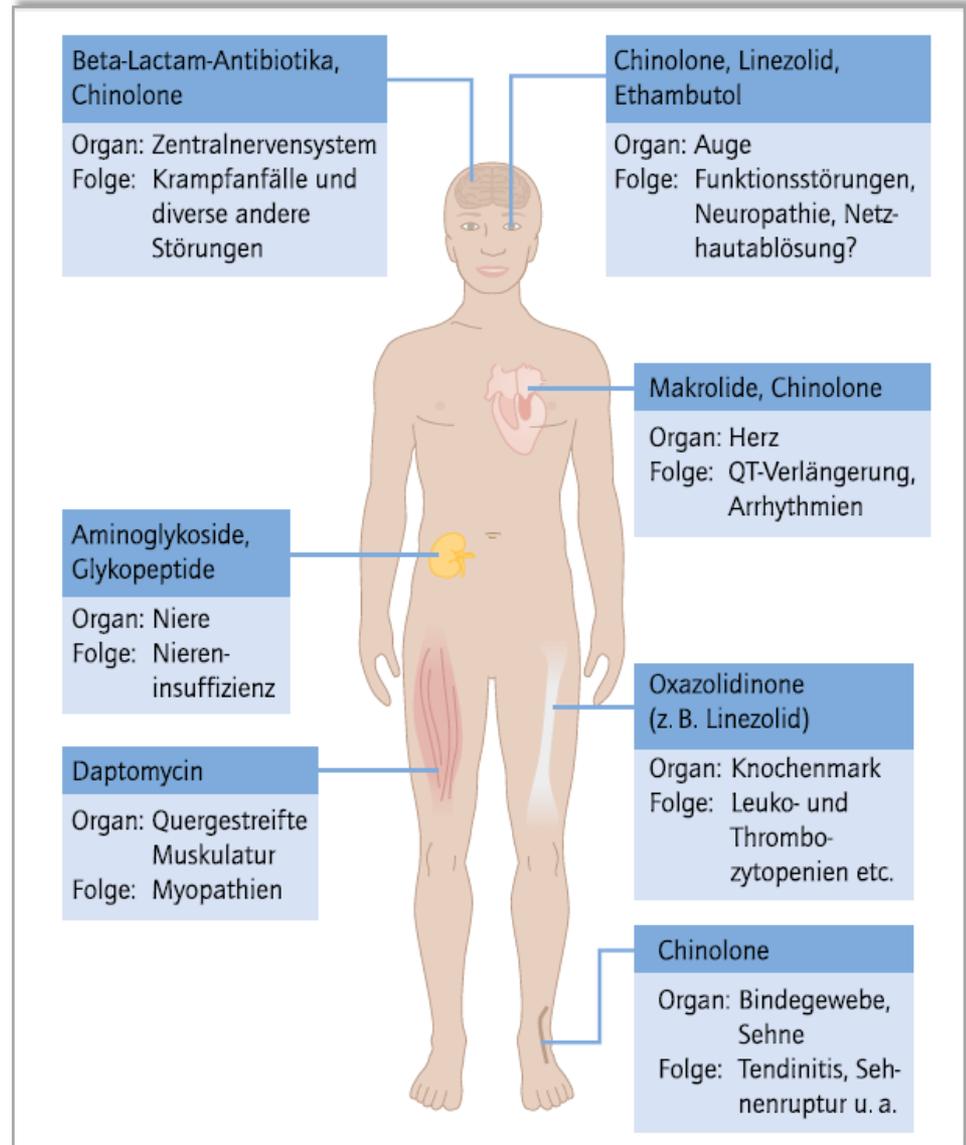
- ➔ **mikrobiologisch**
- ➔ **allergisch**
- ➔ **toxisch**

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen bei einer Therapie mit Antibiotika betreffen:

- Magendarmtrakt
- ZNS
- Haut

Drei Organsysteme, über die der Organismus mit der „Außenwelt“ in Kontakt steht

Toxische Wirkungen von Antibiotika



Trimethoprim–Sulfamethoxazole versus Placebo for Uncomplicated Skin Abscess

Talan et al.,
NEJM 3. März 2016

>1200 Patienten
14 bis 73 Jahre
(Median 35)
Hautabszesse
MRSA-Nachweis (45%)

Therapie:
Inzision, Drainage
plus
7 Tage 2 x 4 Tabl Cotrim
oder Placebo

Therapieerfolg:
Cotrim: 92,9%
Placebo: 85,7% (p<0.05)

Unerwünschte Ereignisse (adverse events) % der Patienten (n = 630 / 617)

Organsystem, Ereignis	Cotrim	Placebo
• Magendarmtrakt	42,7	36,1
Übelkeit	21,3	16,5
Erbrechen	10,0	6,5
Diarrhö	14,9	15,6
• ZNS	21,1	17,5
Schwindel	6,5	6,3
Kopfschmerzen	15,9	12,3
• Haut	6,7	8,3
Exanthem	2,5	1,5
Juckreiz	1,8	0,9
Therapieabbruch:	1,9%	0,6%

Unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln

Informations- quelle	Prä- vention	Ver- gleich	Kon- trolle	Seltene Wirkungen
1. Toxikologische Daten	+++	++	++	unterstützend
2. Klinische Studien (Doppelblindstudien)		+++	+++	
3. Klinische Studien (Gesamtdaten)		++	+++	(+)
4. Postmarketing surveillance, Spontanberichte		(+)		+++

Linezolid (ZYVOXID)

Vermeidung von Interaktionen und Therapieüberwachung bei langfristiger Linezolid-Behandlung

1) gleichzeitige Medikation?

MAO-Hemmer, SSRI, Tramadol, Pethidin
u.a. absetzen! **(Cave: Serotonin-Syndrom)**

2) Blutbild / Leberfunktion

2 x pro Woche

3) Serumlaktat

bei Übelkeit oder erniedrigtem Bicarbonat

4) Ophthalmologische / neurologische Kontrolle

(Therapie > 4 Wochen)

CAVE: Periphere Neuropathie und optische Neuropathie!

Einzelfälle von progredienter Neuropathie bis zum Verlust des Sehvermögens!

Kasuistik

Knochenmarksausstrich

Erythroblasten mit
Vakuolenbildung nach
Behandlung mit
Linezolid über 4 Monate

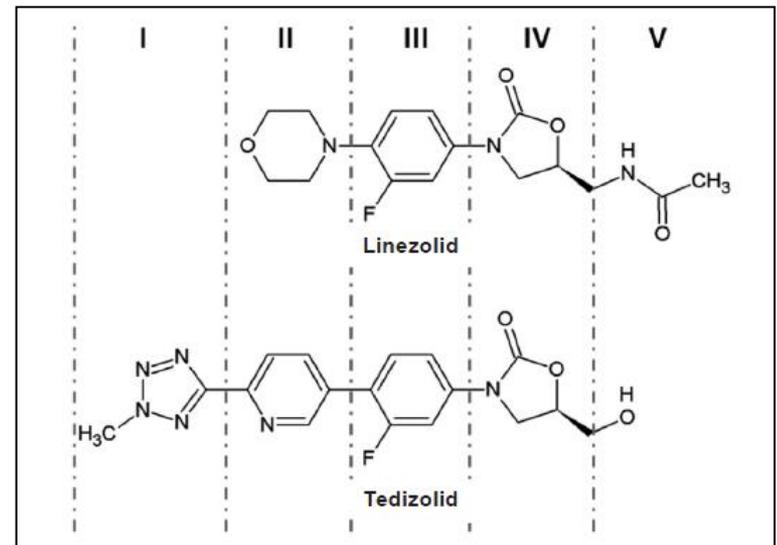
Bishop et al., AAC 2006; 50: 1599

OXAZOLIDINONE

Linezolid vs. Tedizolid –

Tedizolid war in der klinischen Prüfung besser verträglich.

Es wurde in niedrigerer Dosierung für einen kürzeren Zeitraum angewandt.



Linezolid

Tedizolid

Indikationen:

diverse

Hautinfektionen

Dosierung:

2 x 600 mg

1 x 200 mg

Dauer:

10 Tage (max. 28)

6 Tage

Toxizität:

+++

++ (?)

Mao-Inhibition

+++

+

Dosierung und Indikationen für „alte“ und „neue“ Glykopeptide

INDIKATION	Vancomycin	Teicoplanin	Telavancin	Dalbavancin	Oritavancin
Dosis pro Tag	2 x 15 mg/kg (pro Tag)	1 x 6 - 12 mg/kg (pro Tag)	1 x 10 mg/kg (pro Tag)	1000 / 500 mg (zwei Infusionen)	1200 mg (eine Infusion)
Endokarditis	X	X			
Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen	X	X		X	X
Osteomyelitis	X	X			
Perioperative Prophylaxe in der Orthopädie/Gefäßchirurgie	X				
Peritonitis		X			
Pneumonie, nosokomial	X	X	X		
Pneumonie, beatmungsassoziiert			X		
Pseudomembranöse Enterokolitis	X	X			
Sepsis	X				

Die Antibiotikatherapie ist immer eine **Balance** zwischen
therapeutischer Wirksamkeit und Vermeidung toxischer Wirkungen
Paul Ehrlichs Postulat der „selektiven Toxizität“



16. Januar 2015

Wichtige Informationen für medizinisches Fachpersonal

**zur Markteinführung von Vibativ® ▼ (Telavancin):
Anwendungsempfehlungen und bedeutende Risiken
(Nephrotoxizität, QTc-Verlängerung, Reproduktionstoxizität
und Verwendung außerhalb der zugelassenen Anwendung)**

CLINIGEN

Specialty Pharmaceuticals

Clinigen SP

Pitcairn House
Crown Square
First Avenue
Burton-on-Trent
DE14 2WW

www.clinigengroup.com

T +44 (0) 1283 495 010

F +44 (0) 1283 494 341

E info@clinigengroup.com

Makrolide und Chinolone verlängern das QT-Intervall!

Kumulative Häufigkeit kardiovaskulärer Todesfälle bei Patienten, die mit Azithromycin oder Amoxicillin behandelt wurden

Anzahl der Verschreibungen (Patienten des US Medicaid)

Azithromycin:	ca. 350.000
Amoxicillin:	ca. 1.350.000
Ciprofloxacin:	ca. 265.000
Levofloxacin:	ca. 194.000

Zusätzliche Todesfälle unter Azithromycin



Abb fehlt

47 pro 1 Mill. Verschreibungen
bzw.
245 Todesfälle / 1 Mill. Verschreibungen
(ca. 1:4000)
bei Patienten mit kardiovaskulären
Erkrankungen

Vergleich mit Chinolonen

Azi = Levo > Cipro

In anderen Studien konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden.

Das erhöhte Risiko besteht offenbar nur bei **Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen.**

Svanström et al.
NEJM 2013;368:1704

Khosropour, C. et al.
NEJM 2014;370:1961

Fachinfo Azithromycin

QT-Verlängerung

Unter einer Behandlung mit Makroliden einschließlich Azithromycin wurden Verlängerungen der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet mit der Gefahr, dass sich Arrhythmien oder Torsade de pointes entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Abwägung von Risiken und Nutzen von Azithromycin für Risikogruppen muss das Risiko einer QT-Verlängerung berücksichtigt werden, da diese zu einem Herzstillstand (manchmal tödlich) führen kann.

Zu den Risikogruppen zählen:

- Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung
- Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von anderen Wirkstoffen, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (Chinidin und Procainamid) und Klasse III (Dofetilid, Amiodaron und Sotalol), Cisaprid und Terfenadin (siehe Abschnitt 4.5); antipsychotische Wirkstoffe wie Pimozid; Antidepressiva wie Citalopram; Fluorchinolone wie Moxifloxacin und Levofloxacin
- Patienten mit Elektrolytstörungen, und zwar insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie
- Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz
- Frauen und ältere Patienten mit vorhandenen Proarrhythmien

Makrolide und kardiale Arrhythmien

Trac et al. 2016 CMAJ in press

Neue Studie aus Ontario (Kanada)

Ältere Patienten (74 ± 7 Jahre)

600.000 Pat. mit Makroliden

600.000 Pat. mit anderen Antibiotika

Zeitraum: 30 Tage

Ereignis	Makrolide (n=503.612)	Vergleich (n=503.612)	Relatives Risiko (95% CI)	p- Wert
Ventrikuläre Arrhythmie	0,03% (n=134)	0,03% (n=126)	1,06 (0,83-1,36)	0,6
Sterblichkeit (alle Ursachen)	0,62% (n=3144)	0,76% (n=3833)	0,82 (0,72 – 0,86)	0,001

Fazit der Autoren:

„... risk of ventricular arrhythmia and death from macrolide antibiotic use may be overstated.“

Chinolone und kardiale Arrhythmien - eine aktuelle Studie

Inghammer et al., BMJ 2016;352:i843

Studiendesign:

- Analyse von Patientendaten aus Dänemark und Schweden (gesamt: 2 Mill. Chinolone; 11 Mill. Penicillin V)
- Alter der Patienten: 40 bis 79 Jahre
- 900.000 Chinolon-Verschreibungen
(Ausschluss z. B. schwere Grunderkrankungen, vorheriger Krankenhausaufenthalt etc.)
83% Ciprofloxacin
12% Norfloxacin
3% Ofloxacin
1% Moxifloxacin
- Vergleich mit Penicillin V
angepasste Kontrollgruppe („matched“, 900.000 Verschreibungen)
- Zeitraum: 7 Tage nach Verschreibung des Medikamentes

Schwerwiegende Arrhythmien:

Chinolone: 66 (3,4 / 1000 Personenjahre)

Penicillin V: 78 (4,0 / 1000 Personenjahre)

Rate ratio: 0,85 (0,61 – 1,18)

Vergleich von Publikationen zum Arrhythmierisiko nach Fluorchinolonen

Studie	Arzneistoff	Vergleich	Risiko- erhöhung	Quelle
Fallkontrollstudie	Fluorchinolone	Keine Antibiotika	4-fach	Zambon et al., Drug Saf 2009
Fallkontrollstudie	Fluorchinolone	Keine Antibiotika	2-fach	Lapi et al., CID 2012
Kohortenstudie	Levofloxacin	Amoxicillin	2,5 fach	Rao et al., Ann Fam Med 2012
Kohortenstudie	Ciprofloxacin Levofloxacin	Amoxicillin	Cipro: -- Levo: 1,5 fach	Ray et al. NEJM 2012
Kohortenstudie	Ciprofloxacin Levofloxacin Moxifloxacin	Amoxicillin + Clavulan- säure	Cipro: -- Levo: -- Moxi: 3-fach	Chou et al. CID 2015

Unterschied war auch 30 Tage nach Beginn der Behandlung erkennbar!

Möglicher Hinweis auf die Grunderkrankung bzw. Art und Schweregrad der Infektion als Ursache für das erhöhte Risiko!

Epidemiology Faces Its Limits

Science 1995;269:164-1169

Ein Special News Report zu den Problemen epidemiologischer Studien und „Falschmeldungen“ - mit einer Reihe von Zitaten von angesehenen Epidemiologen

My basic rule is if the relative risk isn't at least three or four, forget it.

Robert Temple, FDA

If it's a 1.5 relative risk, and it's only one study and even a very good one, you scratch your chin and say maybe.“

John Bailar, McGill University, consultant NEJM

Netzhautablösung durch Chinolone??

Fall-Kontroll-Studie aus
British Columbia, Kanada
989.591 ophthal. Patienten
4.384 Fälle mit Netzhautablösung
43.840 Kontrollen
3 Gruppen von Patienten, behandelt mit:

Antibiotikum	Rate Ratio
Chinolon (z. B. Ciprofloxacin)	4,50 (95% CI 3,56 - 5,70)
β-Laktamantibiotikum	0,74 (95% CI 0,35 - 1,57)
(β-Sympathomimetikum)	0,95 (95% CI 0,68 - 1,33)

Schätzung der Autoren: 1.440 Fälle von
Chinolon-verursachter Netzhautablösung
durch Fluorchinolone / Jahr in den USA

Etminan, M. et al., JAMA 2012; 307;1414-1419

In neueren Studien bei Patienten ohne
ophthalmologische Grunderkrankungen
konnte eine entsprechende Assoziation
nicht festgestellt werden.

z. B. Pasternak B et al., JAMA 2013;310:2184-90

Netzhautablösung durch Chinolone – schwerwiegende Nebenwirkung oder blinder Alarm?

Epidemiologische Studien zur Frage der Chinolon-induzierten Retinopathie (mod. nach Douros et al., 2015)

Jahr	Autor	Zeitschrift	Land	Patienten	Risiko signifikant erhöht
2012	Etminan et al.	JAMA	Canada	Ophthalmologische Patienten	Ja
2013	Pasternak et al.	JAMA	Dänemark	Allgemeinbevölkerung	Nein
2014	Chui et al.	J Antimicrob Chemother	Hongkong, Taiwan	Allgemeinbevölkerung	Nein
2014	Kuo et al.	Clin Infect Disease	Taiwan	Allgemeinbevölkerung	Ja
2014	Fife et al.	Drug Safety	USA	Ophthalmologische Patienten und Allgemeinbevölkerung	Nein
2014	Eftekhari et al.	Drug Safety	UK	Allgemeinbevölkerung	Nein
2014	Kapoor et al.	Ophthalmology	USA	Allgemeinbevölkerung	Nein
2015	Chui et al.	J Antimicrob Chemother	[Meta-analyse]	Ophthalmologische Patienten und Allgemeinbevölkerung	Nein
2016	Raguideau et al.	JAMA Ophthalm	Frankreich	Allgemeinbevölkerung	Ja

mod. nach:
Zeitschrift für
Chemotherapie
4/2015

Chinolone-induzierte Tendopathien

Sehnenschäden können durch alle bekannten Chinolone ausgelöst werden!

Tendopathien (Entzündung, Ruptur) treten oftmals erst Monate nach der Behandlung auf!!

Ein erhöhtes Risiko besteht bei:

- ▶ Patienten > 60 Jahre
- ▶ gleichzeitiger Glukokortikoidgabe
- ▶ chronischen Nierenerkrankungen

FDA
Black Box Warning seit 2008

Langzeitgabe von Levofloxacin: hohe Inzidenz von Tendosynovitis

Tuberkulose-Prophylaxe bei Patienten nach Lebertransplantation mit Isoniazid (1 x tgl. 300 mg) oder Levofloxacin (1 x tgl. 500 mg)?

Studie nach 9 Monaten abgebrochen, wegen Tendosynovitis

	Hepatotoxizität	Tenosynovitis
Levofloxacin (n= 33)	6%	18%
Isoniazid (n=18)	39%	0%

Torre-Cisneros, J. et al. Clin Inf Dis 2015; 60:1642-1649

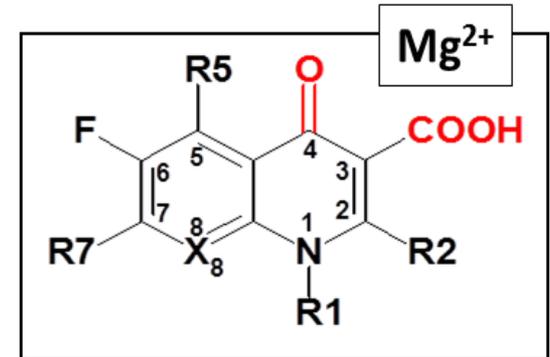
Pathomechanismus der Chinolonwirkungen auf das Bindegewebe

Chelatbildungsvermögen der Chinolone und
Anreicherung im Knorpel und Sehngewebe

Mangel an tri- und / oder
divalenten Kationen (z. B. Magnesium)

Kein rascher Ausgleich des Elektrolytmangels
(schlechte Versorgung des Bindegewebes,
keine Blutgefäße!)

Beeinträchtigung der Integrine (u. a. Strukturen?)
Störung der Zell-Matrix-Interaktion, Sauerstoffradikale etc.



**Daten zur Stützung dieser Hypothese liegen bisher
vor allem für den Gelenknorpel von juvenilen Tieren vor.**

Verträglichkeit von Antibiotika – Bedeutung für die initiale Antibiotikatherapie

Rationale primäre Auswahlkriterien

- Wirksamkeit
- Verträglichkeit
- Preis

Substanzbezogene Bewertung von

- unspezifischen leichten Nebenwirkungen
- speziellen, seltenen aber schwerwiegende Nebenwirkungen

Patientenbezogene Berücksichtigung möglicher Risikofaktoren

- Grunderkrankungen
- Alter, Geschlecht
- Komedikation

Einfache Regeln und Rezepte gibt es nicht – die Datenlage ist in vielen Fällen unübersichtlich und im Wandel.

www.infektio.de

ZEITSCHRIFT FÜR INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Die Zeitschrift

Aktuelle Ausgabe
Januar / Februar 2016

Übersichtsartikel seit
Jahrgang 2000

Archiv der Jahrgänge
1980 - 2015

Antiinfektiva

Mikrobiologie & Therapie

Raritäten: Kurzweiliges

Internet-Empfehlungen Leitlinien

Impressum, Copyright, Haftungsausschluss

Kontakt

Abonnement Bestellung



Willkommen bei der Zeitschrift für Infektionstherapie!

INFEKTIO aktuell Aktuelle Informationen zur Infektionstherapie

Februar 2016

27. Februar 2016
Neutropenie nach Ceftarolin

Bereits kurz nach der Markteinführung wurden Berichte über Neutropenien in Assoziation mit einer Ceftarolin-(ZINFORO)-Therapie publiziert.^{1,2} Meist wurde das Antibiotikum außerhalb der zugelassenen Indikationen zum Beispiel zur Behandlung einer Osteomyelitis gegeben, die Behandlungsdauer lag im Median bei vier Wochen. Während der Behandlung mit dem Cephalosporin sollten Blutbildkontrollen erfolgen, bei einer Anzahl von weniger als 1500 Neutrophilen / mm³ Blut sollte die Therapie mit Ceftarolin beendet werden.

1. Jain R et al. High incidence of discontinuations due to

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Die Zeitschrift für Infektionstherapie (bis 2015: "Zeitschrift für Chemotherapie") erscheint im Jahr 2016 im 37. Jahrgang. Herausgeber und Redaktion sind bemüht, Sie kontinuierlich und aktuell über wichtige Entwicklungen im Bereich der Infektionstherapie zu informieren.

Die vollständigen, aktuellen Ausgaben der Zeitschrift sind nur im [Abonnement](#) erhältlich.

Nach 24 Monaten stehen die Hefte als [PDF-Dateien](#) frei zur Verfügung (Frühere Ausgaben und Register).

Wir bieten Ihnen auf diesem Wege ebenfalls alle Artikel der

Besten Dank für Ihre Aufmerksamkeit