

Aktuelle Aspekte zu Nebenwirkungen und Interaktionen von Antibiotika

Christina Forstner

**-Univ. Klinik f. Innere Medizin I, Klin. Abt. f.
Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, MUW**

**-Zentrum für Infektionsmedizin und
Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena**

Klinisch relevante Nebenwirkungen/**Interaktionen**

Das Risiko steigt

mit der **Anzahl der Medikamente**

mit der **Höhe der Dosis**

mit der **Dauer der Therapie**

weiteres Risiko: Niereninsuffizienz und Leberinsuffizienz

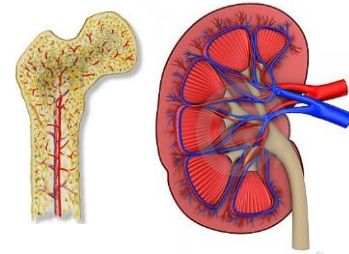
Haupt-Mechanismen

Nebenwirkungen

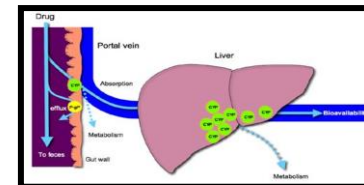
- **Übersteigerte Antwort** auf bek. pharmakolog. Effekte
- **Immunologische Reaktionen** auf die Substanz/Metabolite
- **Tox. Effekte** des Präparats/Metabolite

Interaktionen

- **Pharmakodynamisch**
 - V.a. additive Nephro-, Myelo-, Hepato-Ototoxizität
- **Pharmakokinetisch**
 - Hemmung der Metabolisierung
 - Aktivierung der Metabolisierung
- Beeinträchtigung der Resorption
- Wechselwirkung mit Transportern



Granowith EV et al. Critical Care Clinics 2008



Inhalte

- 1. Fall**
- 2. Steckbrief - neue Antibiotika**
- 3. Weitere Rote-Briefe**
- 4. Kardiotoxizität**
- 5. Interaktionen mit Oralen Antikoagulantien**

FALL

- 45a Mann 07/2014 Selbsteinweiser wegen thorakalen Schmerzen und Herzrasen bei Z.n. MKR 2012
- Mitralklappenendokarditis (TEE: MS III mit Vegetationen bis 16 mm)
- Wiederholt periphere BK pos. **Staphylococcus epidermidis** (MSSE)
- Therapie mit Flucloxacillin und Rifampicin
- Mechan. MKE 28.7.2014

FALL

➤ Pos. Kultur auf MRSE

sonstiger Abnahmeort Mitralklappe

Anforderungen:
Erreger und Resistenz

Mikroskopische Untersuchung
Originalpräparat keine Bakterien

Kulturergebnis
K1 Staphylococcus epidermidis

Beurteilung und Hinweise
Die Untersuchung auf Anaerobier erfordert eine verlängerte Inkubationszeit. Nur bei positivem Befund erfolgt eine Nachmeldung.
Keim telefoniert am 31.07.2014 09:47 durch Mitarbeiter/in Schleenvoigt an Dr. Zeynalov.

Antibiogramm	K1				
Erythromycin	S				
Clindamycin	S				
Vancomycin	S				
Penicillin G	R				
Oxacillin	R				
Linezolid	S				
Rifampicin	S				
Daptomycin	S				
Fusidinsäure	S				
Fosfomycin	S				
Moxifloxacin	I				
Ciprofloxacin	R				
Doxycyclin	S				
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	S				
Gentamicin	S				
Tigecyclin	S				

ICD-10 Kodierung Bakteriologie
Keim neg. Staph. als Erreger; P05.71 in Kombination mit z. B.

Legende: S = sensibel I = intermediär R = resistent

FALL

- Zusätzlich zu Flucloxacillin 3g 1-1-1-1 i.v. u. Rifampicin 450 1-0-1 p.o.
- **+ Vancomycin** Start Dosis von 2g i.v., dann 1g-0-1g und nach Spiegel
 - nach 6 Tagen **akutes Nierenversagen**
 - Talspiegel VANCO: 22 mg/l
 - STOPP VANCO, FLUCOXA, RIFA
 - **START Daptomycin 8 mg/kg i.v. alle 2 Tage**

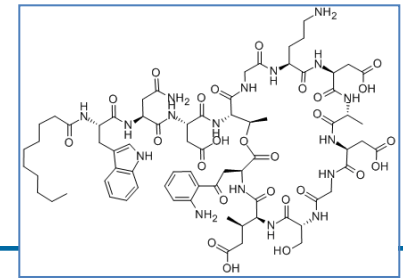
FALL

- Nach 5 Tagen Besserung der Nierenwerte, Rückgang der Entzündungsparameter, ABER
 - **Fieber und Eosinophilie 20%** → STOPP Daptomycin
 - **START Linezolid und Fosfomycin**, Abfiebern des Pat.
 - nach 10 Tagen **Parästhesien + Unruhe in beiden Beinen**
 - Fosfomycin oder Linezolid?

Inhalte

1. Fall
2. Steckbrief neue Antibiotika
3. Weitere Rote-Briefe
4. Kardiotoxizität
5. Interaktionen mit Oralen Antikoagulantien

Daptomycin - Steckbrief



Antibiotikaklasse **Zyklische Lipopeptide**

Zugelassen 2006

Indikation Kompliz. **Infektionen Haut und Weichteile**
durch empf. Gram+, **S. aureus – Bakteriämie,**
Rechtsherzendokarditis durch S. aureus

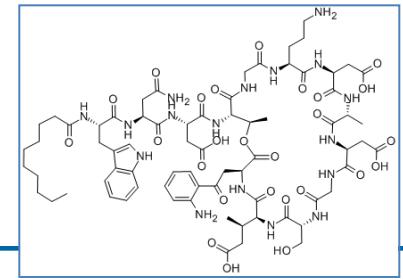
Nebenwirkungen
GIT Störungen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit

Erhöhung CPK (bis zu 5x tolerierbar),
Muskelschmerzen/Muskelschwäche, ev.
Rhabdomyolyse

Eosinophile Pneumonie (2011)



Daptomycin - Interaktionen



Interaktionen

Gering bzw. kein CYP450 vermittelter Metabolismus

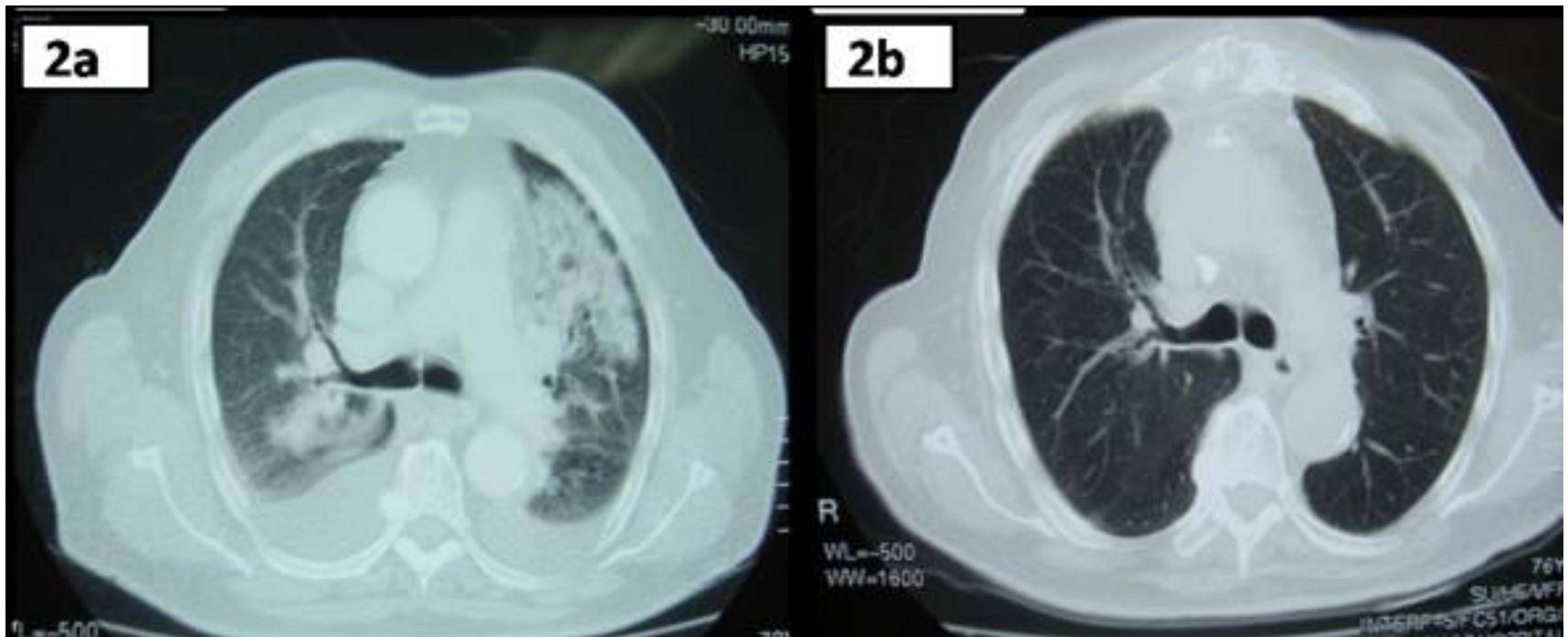
-cave: 1. Arzneimittel, die **CPK-Werte erhöhen**:

Cholinesterasehemmer, Fibrat-Lipidsenker,

CiclosporinA

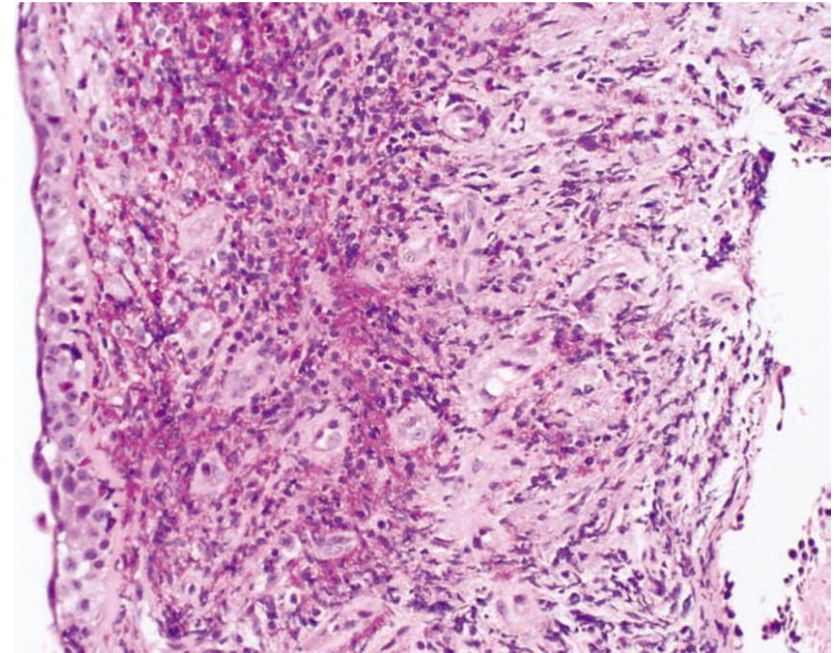
2. Arzneien, die **renale Filtration vermindern** (NSAR und COX-2 Hemmer) → erhöhte DAPTO-Spiegel

- ◆ Seltene aber potentiell schwerwiegende NW
- ◆ <1/10.000
- ◆ Pat. mit neuen unerklärlichen Lungeninfiltraten unter DAPTO



Kalogeropoulos et al. Eosinophilic pneumonia associated with daptomycin: a case report and a review of the literature. J Med Case Re. 2011

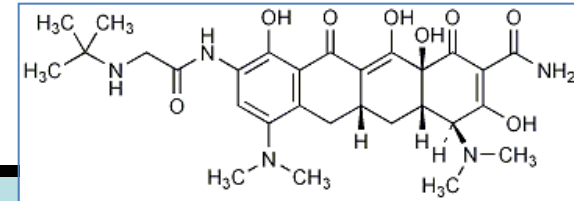
- ◆ **Symptome:** *Husten, Fieber, Dyspnoe*, bis hin zur hypoxischen respiratorischen Insuffizienz mit diffusen Lungeninfiltraten
- ◆ *In der Regel nach >2 Wochen Therapie (10d bis 4 Wochen)**
- ◆ Erhöhte Eosinophilenzahl in Lungengewebe oder BAL (>25%)



Miller B A et al. Clin Infect Dis. 2010;50:e63-e68

*Kim et al. Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin. Drug Safety 2012

Tigecyclin - Steckbrief



Antibiotikaklasse **Glycylcycline**

Zugelassen 2007

Indikation Kompliz. **Infektionen Haut und Weichteile**
Kompliz. **intraabdominelle Infekte**

Nebenwirkungen **Erhöhte Mortalität (v.a. VAP und HAP)**



Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe ($\geq 1/10$)

Transaminasen \uparrow , Bilirubin \uparrow , Amylase \uparrow , Blutgerinnung,

Interaktionen

Kein Metabolismus über CYP450, P-gp Substrat

-bei glz. Gabe v. **Warfarin** Blutgerinnung kontrollieren

-Beeinträchtigung d. Wirksamkeit **oraler Kontrazeptiva**

-Beeinflussung d. Pharmakokinetik TIGE durch **P-gp Inhibitoren**(z.B. Ciclosporin), **-Induktoren**(z.B. Rifampicin)

Tigecyclin – Erhöhte Mortalität

The screenshot shows the FDA website with a navigation bar at the top containing the U.S. Department of Health & Human Services logo and the URL www.hhs.gov. Below this is the FDA logo and the text 'U.S. Food and Drug Administration'. A search bar and an 'A-Z Index' link are also visible. A horizontal menu lists various product categories: Home, Food, Drugs, Medical Devices, Vaccines, Blood & Biologics, Animal & Veterinary, Cosmetics, Radiation-Emitting Products, and Tobacco Products. On the left side, there is a 'Safety Alerts' section with a sub-menu for 'Medical Products'. The main content area features a large text box with the following text: 'Übersterblichkeit (www.fda.gov)' and '4% (148/3788) vs. 3% (106/3646)'. Below this text box, there is a table of safety alerts for human medical products from 2004 to 2010. To the right of the table, there is a detailed text block containing an 'ISSUE' section, a 'BACKGROUND' section, and a 'RECOMMENDATION' section.

U.S. Department of Health & Human Services
www.hhs.gov

FDA U.S. Food and Drug Administration

A-Z Index Search go

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Radiation-Emitting Products | Tobacco Products

Übersterblichkeit (www.fda.gov)

4% (148/3788) vs. 3% (106/3646)

Safety Alerts for Human Medical Products
2010 Safety Alerts for Human Medical Products
2009 Safety Alerts for Human Medical Products
2008 Safety Alerts for Human Medical Products
2007 Safety Alerts for Human Medical Products
2006 Safety Alerts for Human Medical Products
2005 Safety Alerts for Human Medical Products
2004 Safety Alerts for Human Medical Products

ISSUE: FDA reminded healthcare professionals of an increased mortality risk associated with the use of the intravenous antibacterial Tygacil (tigecycline) compared to that of other drugs used to treat a variety of serious infections. The increased risk was seen most clearly in patients treated for hospital-acquired pneumonia, especially ventilator-associated pneumonia, but was also seen in patients with complicated skin and skin structure infections, complicated intra-abdominal infections and diabetic foot infections. FDA has updated sections of the Tygacil drug label to include information regarding increased mortality risk of Tygacil.

BACKGROUND: Tygacil is approved by FDA for the treatment of complicated skin and skin structure infections, complicated intra-abdominal infections, and community acquired pneumonia. Tygacil is not approved for the treatment of hospital-acquired pneumonia (including ventilator-associated pneumonia) or diabetic foot infection. The increased risk was determined using a pooled analysis of clinical trials. See the Data Summary section of the FDA Drug Safety Communication for additional details.

RECOMMENDATION: Alternatives to Tygacil should be considered in patients with severe infections. Healthcare professionals and patients are encouraged to report adverse events or side effects related to the use of this product to the FDA's MedWatch Safety Information and Adverse Event Reporting Program:

Tigecyclin und VAP

Freire, Diagn Microbiol Infect Dis, 2010

Multizentrischer RCT, 945 Pat., CE: 511 Patienten
 Tigecyclin: 100mg, danach 50mg 1-0-1, +/- Ceftazidim
 Imipenem/Cilastatin: +/- Vancomycin

Table 5
 Clinical response VAP and non-VAP

	<i>n/N</i>	Tigecycline (95% CI) (%)	<i>n/N</i>	Imipenem/cilastatin (95% CI) (%)	Difference (95% CI)
<i>CE population</i>					
VAP					
Cure	35/73	47.9 (36.1–60.0)	47/67	70.1 (57.7–80.7)	-22.2 (-37.8 to -4.9)
Failure	38/73	52.1	20/67	29.9	
Non-VAP					
Cure	147/195	75.4 (68.7–81.3)	143/176	81.3 (74.7–86.7)	-5.9 (-14.5 to 3.0)
Failure	48/195	24.6	33/176	18.8	
<i>c-mITT population</i>					
VAP					
Cure	59/127	46.5 (37.6–55.5)	67/116	57.8 (48.2–66.9)	-11.3 (-24.6 to 2.0)
Failure	57/127	44.9	32/116	27.6	
Indeterminate	11/127	8.6	17/116	14.6	
Non-VAP					
Cure	217/313	69.3 (63.9–74.4)	223/313	71.2 (65.9–76.2)	-1.9 (-9.4 to 5.6)
Failure	65/313	20.8	59/313	18.9	
Indeterminate	31/313	9.9	31/313	9.9	

Tigecyclinspiegel zu niedrig bei beatmeten Patienten

Freire, Diagn Microbiol Infect Dis, 2010

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline

	C_{\max} (mg/L)	T_{\max} (h)	AUC_{0-12h} (mg h/L)	CL (L/h)
VAP patients (n = 71)				
Mean	0.665	1.0	2.726*	23.3
SD	0.650	0.5	1.424	12.7
Minimum	0.138	0	0.557	6.9
Median	0.453	1.0	2.441	20.5
Maximum	4.082	3.1	7.209	89.7
Non-VAP patients (n = 131)				
Mean	0.712	1.1	3.198*	20.7
SD	0.647	1.1	1.625	13.2
Minimum	0.106	0	0.584	5.6
Median	0.519	1.0	2.939	17.0
Maximum	4.582	6.0	8.984	85.6

Tigecycline $fAUC_{0-24}/MIC$ ratios

	VAP patients (n = 22)	Non-VAP patients (n = 38)
Mean	2.644	8.907
SD	3.018	13.01
Minimum	0.0035	0.048
Median	1.730**	4.389
Maximum	11.53	55.56

Tigecyclin-Hochdosis bei HAP

Ramirez, Antimicrob Agents Chemother, 2013

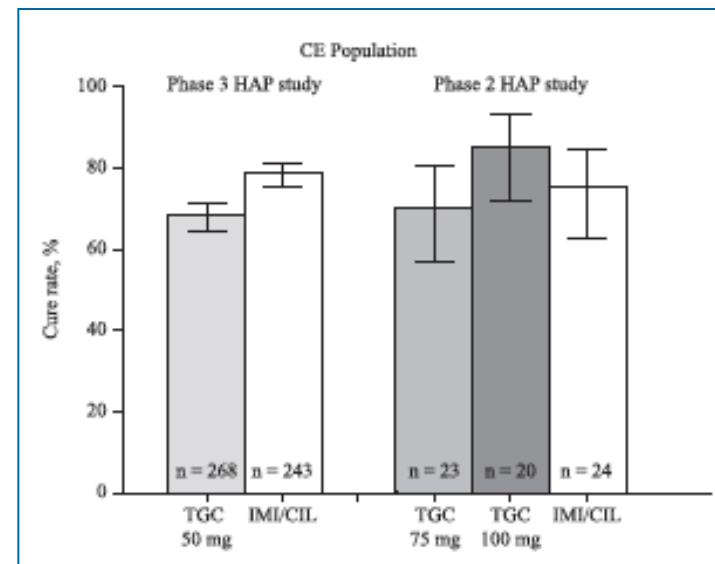
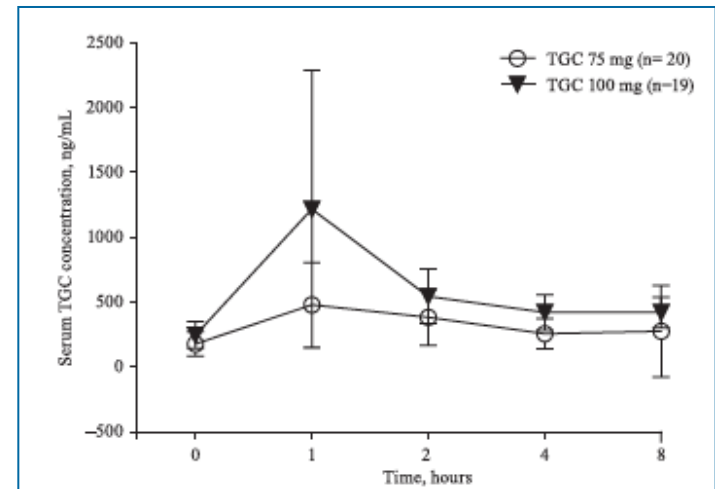
Phase 2 Studie – Tigecyclin bei HAP

- LD 200mg, dann 100mg 1-0-1 (n= 20)
- LD 150mg, dann 75mg 1-0-1 (n=23)
- Imip/Cila 1g 1-1-1 (n=24)

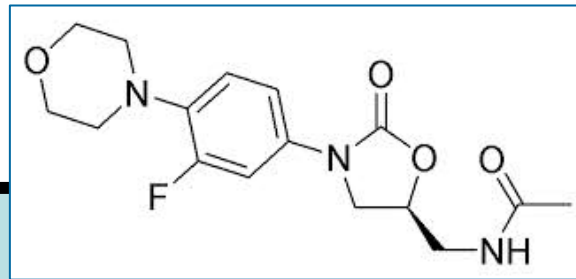
→ Clinical Cure:

85% vs. 70% vs. 75%

(17/20), (16/23), (18/24)



Linezolid - Steckbrief



Antibiotikaklasse **Oxazolidinon**

Zugelassen 2000

Indikationen Haut- und Weichteilinfektionen, Pneumonie (HAP,CAP)

Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen

Reversible Myelotoxizität (1x/Woche BB)

**Transfusionspflichtige Anämie 2,5% ≤28d,
bis 15% >28d*

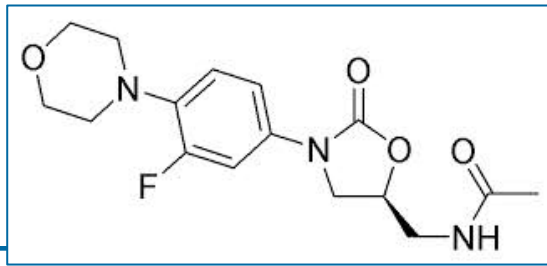
**Thrombozytopenie (2W 2%, 2-4W 5%, >4W 7%)*

**Leukozytopenie <1%*

Periphere/optische Neuropathie (>28d Therapie)

Laktatazidose, bullöse Hauterscheinungen

Linezolid - Interaktionen



Interaktionen

Keine Metabolisation über CYP

Serotonerges Syndrom: Monoaminoxidase-Hemmern

→ Vorsicht bei glz. Einnahme von z.B. *SSRI* oder

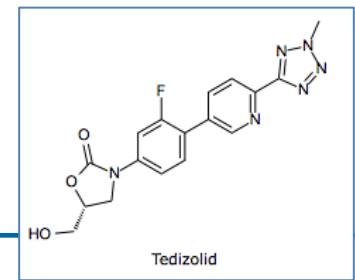
Tramadol 

Tyraminhaltige Nahrung (reifer Käse, Hefe, Soja)

od. Adrenergika → RR

Birmingham et al. Clin Infect Dis 2003, FDA Drug Safety Communication:
26.07.11

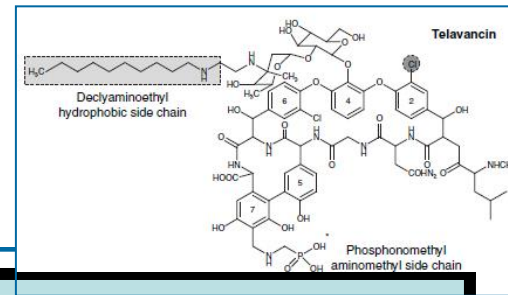
Tedizolid - Steckbrief



Antibiotikaklasse	Oxazolidinon
Zugelassen	In USA 2014
Indikationen	Kompliz. Hautinfektionen mit grampositiven inkl. MRSA
Nebenwirkungen	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe Kopfschmerzen, Schwindel
Interaktionen	Keine Metabolisation über CYP In vitro reversibler MAO Hemmer

Moran et al. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infectious Diseases, August 2014

Telavancin - Steckbrief



Antibiotikaklasse	Lipo-Glykopeptid
Zugelassen	In EU 2011
Indikation	Nosokomiale Pneumonie inkl. VAP, die bek. od. vermut. durch MRSA – “nur dann, wenn andere Alternativen nicht angemessen sind”
Nebenwirkungen	Nephrotoxizität QTc-Verlängerung Reproduktionstoxizität Ototoxizität
Interaktionen	Keine dokumentiert

Telavancin - Nephrotoxizität

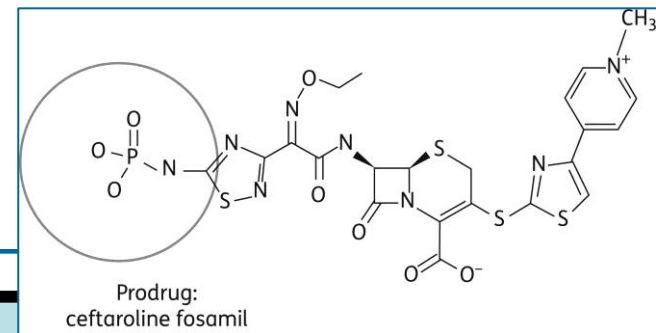
- **Nephrotoxizität bekannteste Nebenwirkung der Glykopeptide, ABER**
- In klinischen Studien renale NW häufiger als bei VANCO:

3,8% TELA vs. 2,2% VANCO
- **Erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Pat. mit ANV im Vergleich zu Vancomycin: 32/73 (44%) TELA versus 16/64 (25%) VANCO**
- **KI bei Pat. mit akuten Nierenversagen und Pat. mit schwerer NI (Kreatinin-Clearance <30 ml/min, inkl. HD-pflichtig)**

Telavancin – QTc-Verlängerung

- 1. Phase I Studie ≥ 10 mg/kg Veränderung des QTc-Intervalls
- *Barriere et al. J Clin Pharmacol 2004: 7,5 mg/kg bzw. 15 mg/kg*
160 Pat. in 4 Gruppen (Placebo, TELA 7,5, TELA 15, MOXI 400)
 - 1x tägl. als Infusion über 60 min für 3 Tage
 - Placebo-korrigierten mittlere Erhöhung der QTcF um
 - 4,1 ms (TELA 7,5), 4,5 ms (TELA 15) versus 9,2 ms (MOXI)

Ceftarolin – (Fosamil)



Antibiotikaklasse	Cephalosporin 5. Gen.
Zugelassen	2012
Indikation	Komplizierte Haut- und Weichgewebeeinfektionen CAP
Nebenwirkungen	Positiver dir. Coombs Test ohne Hämolyse (10%) Kopfschmerzen, Hautreaktionen, Juckreiz Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Transaminasen↑ Höheres Risiko für Auftreten einer Leukopenie als andere Betalaktame
Interaktionspotential	gering

Case Report

Ceftaroline - a cause for neutropenia

R. H. Rimawi MD, A. Frenkel MD and P. P. Cook MD

Division of Infectious Diseases, East Carolina University – Brady School of Medicine, Greenville, NC, USA

Alzheimer – Pat.in aus Pflegeheim wg. Hämoptysen

→ MRSA Bakteriämie und Pneumonie und V.a.
Osteomyelitis

-Vancomycin für 3d

-Linezolid + Daptomycin für 4d

→ Abfiebern, Normalisierung Leukozyten

-Ceftarolin 2x600 mg i.v.

→ 25d später **ANC 0**

→ **STOPP Ceftarolin** → 3d später ANC 2400/ μ l

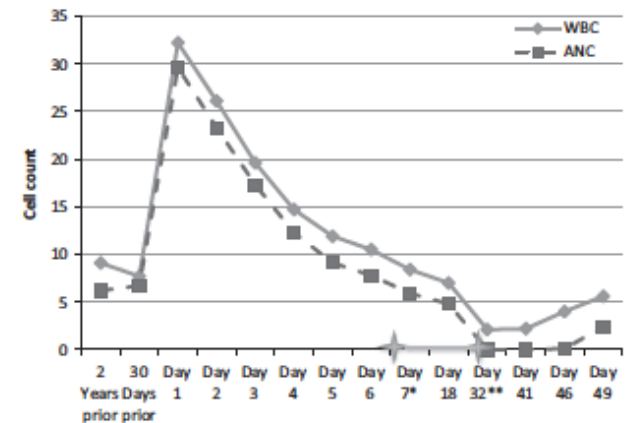


Fig. 1. Blood cell trend before, during and after ceftaroline course. * - ceftaroline was started; ** - ceftaroline was discontinued; WBC – white blood cells ($\times 10^9/L$); ANC – absolute neutrophil count ($\times 10^9/L$).

Dalbavancin

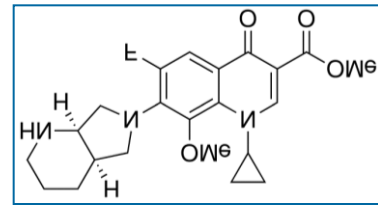
- Lipoglykopeptid mit langer HWZ (5-7 Tage)
- Indikation: Haut und Weichgewebeinfektion
- Milde bis moderate Nebenwirkungen, am häufigsten GIT, Fieber, Kopfschmerzen
- Einzige schwere Nebenwirkungen milde Leukopenie - reversibel

Boucher et al. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *New Engl J Med* 2014; 370:2169-2179.

Inhalte

1. Fall
2. Steckbrief neue Antibiotika
3. **Weitere Rote-Briefe**
4. Kardiotoxizität
5. Interaktionen mit Oralen Antikoagulantien

Neue unerwünschte NW von Moxifloxacin



Moxifloxacin



2008/2009

Hepatotoxizität

**Fulminante Hepatitis →
Leberversagen
KI bei Child Pugh C und
Transaminaseanstieg >5fach**

Bullöse Hautreaktionen

wie Steven-Johnson-Syndrom
od. tox. epid. Nekrolyse

Bei bestehender **Myasthenia gravis**

Verschlimmerung d. Symptome

Rhabdomyolyse

Risiko für **Herzrhythmusstörungen**

bei Frauen und älteren Pat.

Auftreten von vorübergehenden

Bewusstseinsverlust

Neue schwerwiegende Nebenwirkungen von Levofloxacin

Levofloxacin

2012



Hypoglykämisches Koma

bei Diabetikern Überwachung BZ-Werte

Herzrhythmusstörungen

Ventrikuläre Arrhythmie, TdP → 
v.a. ältere Pat. und Frauen

Hepatotoxizität

Tödl. Fälle von akutem Leberversagen

Intrakranielle Hypertonie

Vorübergehender Sehverlust

Pankreatitis

Bei Myasthenia gravis

Verschlimmerung d. Symptome

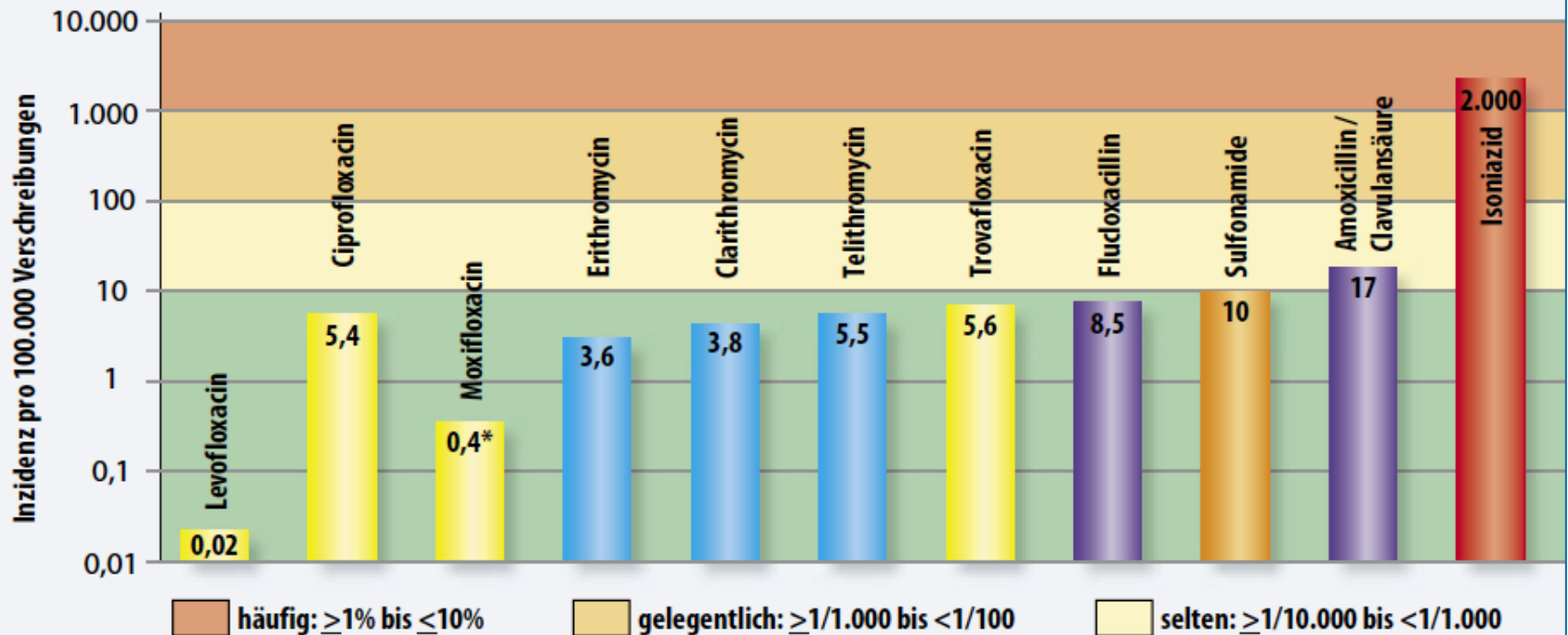
Bänder und Muskelrisse

bzw. bei Tendinitis STOPP u.
Immobilisation

Hörverlust

Hepatotoxizität verschiedener Antibiotika im Vergleich

Abb. 3: Hepatotoxizität verschiedener Antibiotika im Vergleich



Quellen: [24–32]; Die Werte beruhen auf publizierten Daten unterschiedlicher Quellen (z.B. klinischer Studien), und sind nur begrenzt vergleichbar.

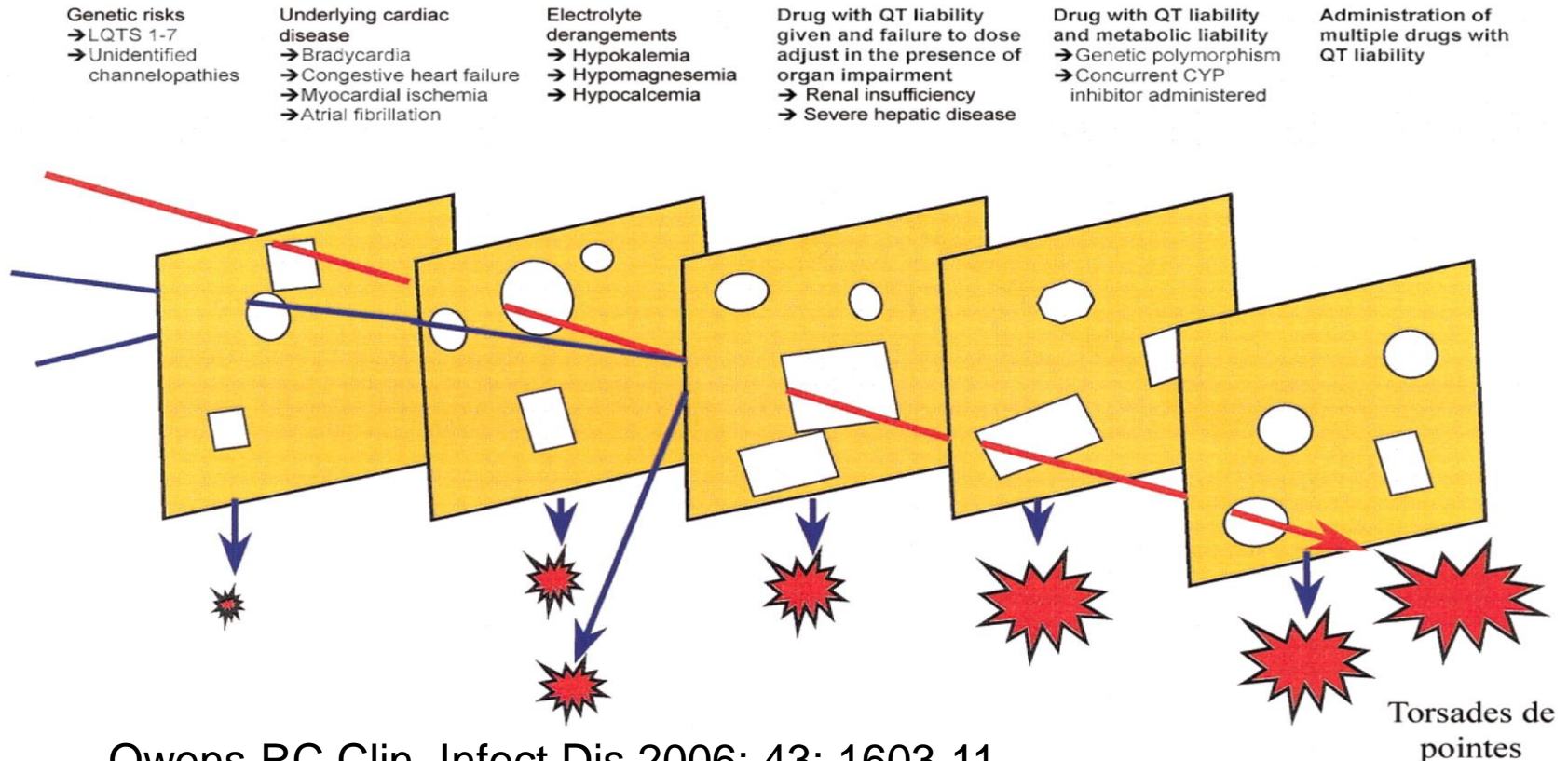
Aus: Expertenstatement, Österreichische Ärztezeitung Supplementum: Hepatotoxizität von Antibiotika, Juli 2008.

Inhalte

1. Fall
2. Steckbrief neue Antibiotika
3. Weitere Rote-Briefe
4. **Kardiotoxizität**
5. Interaktionen mit Oralen Antikoagulantien

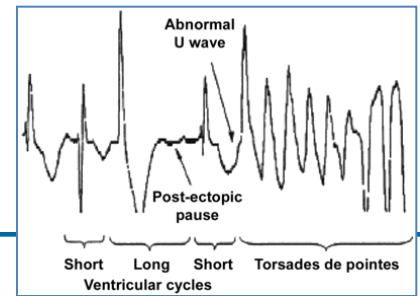
Kardiotoxizität - Antibiotika

- Verlängerung der QT-Zeit (QTc) → “torsade de pointes”
- **Absolutes Risiko von TdP unter Antibiotika gering, ALLERDINGS**



Owens RC Clin. Infect Dis 2006; 43: 1603-11

Kardiotoxizität - Antibiotika



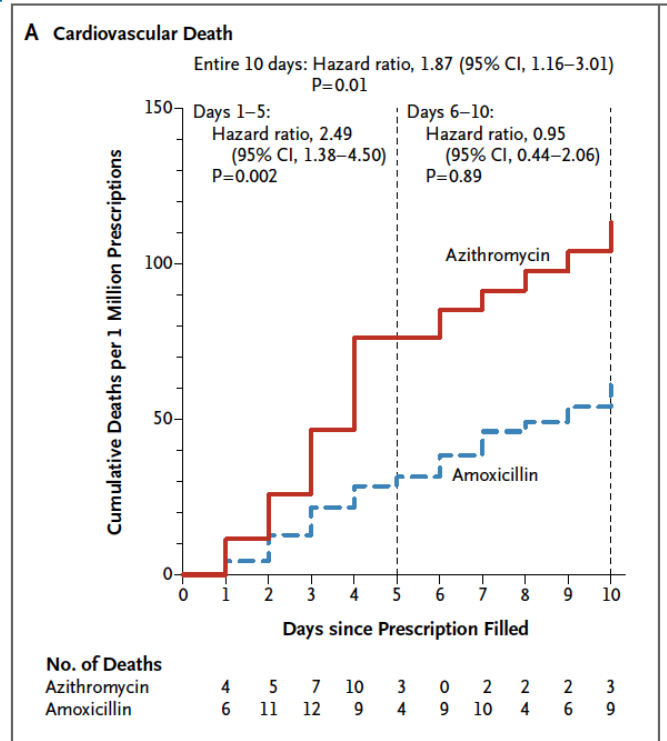
- ↑ Risiko bei glz. Einnahme QTc-verlängernder Substanzen
 - **Makrolide** (Erythromycin, Clarithromycin > *Azithromycin*)
 - Ketolid **Telithromycin**
 - **Fluorchinolone** (Moxifloxacin, Levofloxacin > *Ciprofloxacin*)
 - Cotrimoxazol

Poluzzi E et al. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug Safety* 2010; 33(4):303-14.*

Azithromycin – Risiko für kardiovaskulären Tod

Ray WA et al. New Engl J Med 2012

- Retrospektive Kohortenstudie
- **Azithromycin 5d** (347.795 Verschreib.)
 - **kein Antibiotikum** (matched KO 1.391.180)
 - **Amox** (1.348,672 Verschreibungen)
 - **Cipro** (264.626 Verschreibungen)
 - **Levo** (193.906 Verschreibungen)
- **Kardiovaskuläre Risiko v. AZI = Levo**
>0 Antibiotikum/Amox/Cipro
- *Gering erhöhtes absolutes Risiko, v.a. bei Pat mit hohem Basisrisiko (+245 kardiovaskul. Todesfälle / 1 Million)*



5d AZI: 29 kardiovaskuläre Todesfälle

→ **85,2 Todesfälle/ 1 Million**
d.h. **+47 als durch AMOX**

Azithromycin – Risiko für kardiovaskulären Tod

Svanström H et al. New Engl J Med 2013

- Dänische Kohortenstudie bei Erwachsenen zw. 18-64a (1997-2010)
- Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle unter **Azithromycin 5d** (n=1.102.419)
 - vs. **kein Antibiotikum** (n=1.102.419)
 - vs. **Penicillin V** (n=7.364.292)
- **Kein erhöhtes Risiko** im Vergleich zu Penicillin V in der **allgemeinen Bevölkerung** (junge Pat. bzw. Mittelalter)

Table 4. Sensitivity Analysis of Risk of Death from Cardiovascular Causes with Azithromycin Use as Compared with Penicillin V Use, with Propensity-Score Matching in a 1:1 Ratio.

Antibiotic Use	Azithromycin (N=1,102,419)	Penicillin V (N=1,102,419)	Rate Ratio (95% CI)
Current use			
No. of events	17	16	
No./1000 patient-yr	1.1	1.1	1.06 (0.54–2.10)
Recent use			
No. of events	7	8	
No./1000 patient-yr	0.5	0.6	0.86 (0.31–2.37)
Past use			
No. of events	23	21	
No./1000 patient-yr	0.3	0.3	1.05 (0.58–1.89)

AZI: 15,4 Todesfälle / 1 Mio

Inhalte

1. **Fall**
2. **Steckbrief neue Antibiotika**
3. **Weitere Rote-Briefe**
4. **Kardiotoxizität**
5. **Interaktionen mit Oralen Antikoagulantien**

Interaktionen mit Vitamin K Antagonisten

- Interaktion durch Störung der intestinalen Flora, die Vit K synthetisiert u. Inhibition von CYP, die Warfarin metabolisieren (CYP 2C9), Phenprocoumon (CYP 3A4, CYP 2C9)
- Erhöhte INR/**Blutungsrisiko***: Fall/Kontrollstudie mit >38.000 Pat >65a

Antibiotika + Warfarin	Adjusted Odds ratio (95%CI)
Azole	4.57 (1.90-11.03)
Cotrimoxazol	2.7 (1.46-5.05)
Cephalosporine	2.45 (1.52-3.95)
Penicilline	1.92 (1.21-2.07)
Makrolide	1.86 (1.08-3.21)
Chinolone	1.69 (1.09-2.62)

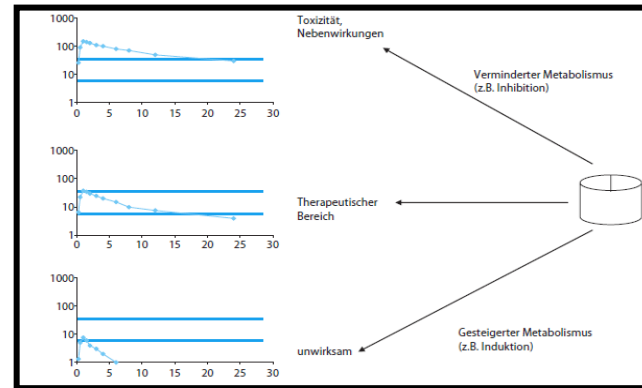
- **Erniearigte INR/ernontes Tromboserisiko**: Rifampicin

Interaktion mit neuen Antikoagulantien

- **Dabigatran Pradaxa:** inhibiert Thrombin (Faktor IIa), Interaktion mit **P-Gp-Induktoren** wie **Rifampicin**, → erniedrigte Spiegel, **mit P-Gp-Inhibitoren** wie Clarithromycin → erhöhte Spiegel
- **Rivaroxaban Xarelto:** inhibiert Faktor Xa, metabolisiert über CYP 3A4 und -2J2, p-Gp
- **Apixaban Eliquis:** inhibiert Faktor Xa, metabolisiert über CYP 3A4/5, wenige andere CYP, P-gp

Interaktionen am Beispiel – CYP 3A4

- **Substrate von CYP 3A4:** *Phenprocoumon, Apixaban, Rivaroxaban*



- **Inhibitoren von CYP 3A4 → hemmen Abbau**
 - **Azole, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft,...**
- **Induktoren von CYP 3A4 → fördern Abbau**
 - **Rifampicin, Dexamethason,...**

Zusammenfassung

Substanzen	Nebenwirkungen	Interaktionen	Kontrollen
Daptomycin	CPK Eosinophile Pneu.	Arz., die CPK erhöhen	Zum. 1x wöchentl. CPK, Diff-BB
Linezolid	Myelodepression Neuropathie	MAO-Hemmer Serotoninsy.	1x wöchentl. BB
Tigecyclin	Erhöhte Mortalität Übelkeit, Erbr. cave: Hypofibrino- genämie	Warfarin	Blutgerinnung bei Einnahme von Antikoagulantien Fibrinogen
Ceftarolin	Leukopenie	-	BB-Kontrolle
Telavancin	Nephrotoxizität Ototoxizität QTc-Verlängerung	-	Krea Hörtest EKG