

Wann werden Antibiotika gefährlich? Nebenwirkungen und Interaktionen

**The right agent,
at the right time,
at the correct dose,
for an appropriate duration**

yvonne.achermann@usz.ch

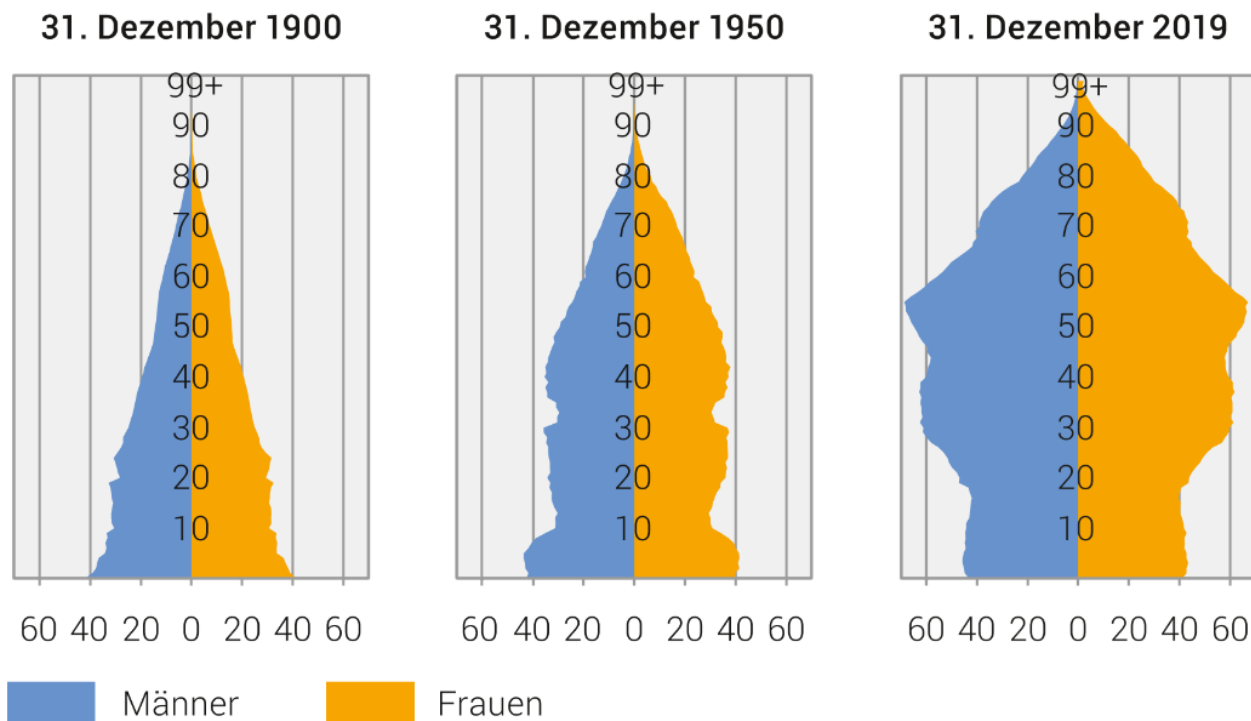
roberto.speck@usz.ch

Polymedikation und Infektionen in der älteren Population

- Infektionen in der älteren Generation: ein grosses Gesundheitsproblem
- Infektionen ~ Morbidität und Mortalität
- Polymedikation
- Nierenfunktion

Immer mehr Leute werden immer älter...

Anzahl Personen in 1 000



Quellen: BFS – STATPOP, VZ

© BFS 2020

Vermehrte Notfallhospitalisierungen wegen Medikamenten NW in älteren Patienten

Ca. 3000 Notfall Hosp. für Personen >65 Jahre in CH

- ~99.628 Notfall Hospitalisierung für Medikamenten Nebenwirkungen pro Jahr in der U.S.A. für Personen > 65 Jahre alt
- In 67% aller Fälle: Überdosierung von
 - Warfarin,
 - Insulin,
 - Thrombozytenaggregationshemmer,
 - orale Anti-diabetika

Antiinfektiva an 5ter Stelle für Notfallhospitalisierung bei älteren Patienten in den U.S.A.

Table 2. National Estimates of Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older U.S. Adults, According to Therapeutic Category, 2007–2009.*

Therapeutic Category	Annual National Estimate of Hospitalizations (N = 99,628)		Proportion of Emergency Department Visits Resulting in Hospitalization
	no.	% (95% CI)	%
Hematologic agents	42,104	42.3 (35.5–49.0)	44.6
Endocrine agents	22,726	22.8 (16.7–28.9)	42.1
Cardiovascular agents	9,800	9.8 (7.1–12.5)	42.3
Central nervous system agents	8,681	8.7 (7.6–11.0)	38.8
Antiinfective agents			
Antineoplastic agents			
Neurologic effect		18.3 (11.8–24.7)	20.0
Other agents			
Dyspnea, weakness, or abnormality in heart rate or blood pressure		22.5 (15.8–29.2)	32.5
Medications			
Gastrointestinal effect		20.5 (10.6–30.4)	22.7
Medications			
Allergic reaction		36.2 (26.8–45.5)	12.0

Budnitz DS et al., N Engl J Med 2011;365:2002-12.

Fakten zu Polymedikation und Alter

- 40% aller > 65 Jährigen: 5-9 Medikamente, und 18% aller sogar >10 Medikamente
- Gebrechlichkeit, Ko-Morbiditäten und Polymedikation ~ erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen
- ~7x erhöhtes Risiko einer Hospitalisierung bei älteren im Vergleich zu jüngeren Patienten bei NW



Ältere Menschen sind gegenüber Nebenwirkungen anfälliger

- NW infolge inkorrekt Dosierung (bis zu 15% gemäss Peyriere H et al., Ann Pharmacother 2003)
- Aminoglykoside: direkte Toxizität vs Alterungsprozesse teils schwer unterscheidbar
- Fluorochinolone >> QT Verlängerung >> Torsade de pointes (altersabhängige Verlängerung des QT Intervalls)
 - CAVE: Nierenfunktionsadaptierte Dosierung, Herzarrhythmien, Mg⁺⁺ oder K⁺ Mangel, Klasse IA oder III Antiarrhythmika
- Hepatotoxizität
 - Isoniazid Toxizität 5X ↑ im Alter
 - Amoxicillin-Clavulansäure

Beers- oder Priscusliste konsultieren
(Auflistung von Medis, die vermehrt zu
NW in älteren Personen führen)

Altersabhängige Veränderungen, welche allenfalls die Pharmakokinetik von Medikamenten beeinflussen

Absorption

Magen pH ↑
Verzögerte Magenentleerung
Splanchnischer Blutfluss ↓
Absorptionsfläche ↓
GI Motilität ↓

Verteilungsvolumen

Veränderung der Körper Zusammensetzung
Verringerte Proteinbindung

Verstoffwechselung

Leberblutfluss und Lebermasse ↓
«first pass metabolism» und Phase I ↓
Hepatische Clearance von Medikamenten ↓ -40%

Exkretion

Nierenfunktion ↓



Und...

- A) Die Antibiotikadosis sollte bei älteren Menschen wegen der reduzierten Leberfunktion angepasst werden.
- B) Makrolide blockieren das CYP3A4 und können zu Interaktionen mit CYP3A4 Substraten führen.
- C) Azithromycin im Gegensatz zu den anderen Makroliden blockiert das CYP3A4 nicht.

A + B + C

B + C

C

Und...

- A) Die Antibiotikadosis sollte bei älteren Menschen wegen der reduzierten Leberfunktion angepasst werden.
- B) Makrolide blockieren das CYP3A4 und können zu Interaktionen mit CYP3A4 Substraten führen.
- C) Azithromycin im Gegensatz zu den anderen Makroliden blockiert das CYP3A4 nicht.



B + C



Absorption:

Erhöhter Magen pH

- ↓Bioverfügbarkeit von B-Laktamen, Makroliden und Azolen....(fraglich relevant)



Absorption:

Erhöhter Magen pH

- ↓Bioverfügbarkeit von B-Laktamen, Makroliden und Azolen....(fraglich relevant)



Verteilungsvolumen:

- Effekt von Hypoalbuminemia auf Pharmakinetik mag klinisch relevant sein...(?)

- **Co-trimoxazol** über Plasma-protein Verdrängung >>
 - ↑ Methotrexat > KM-Toxizität
 - ↑ Sulphonylurea > Hypoglykämie

Absorption:

Erhöhter Magen pH

- ↓ Bioverfügbarkeit von B-Laktamen, Makroliden und Azolen....(fraglich relevant)



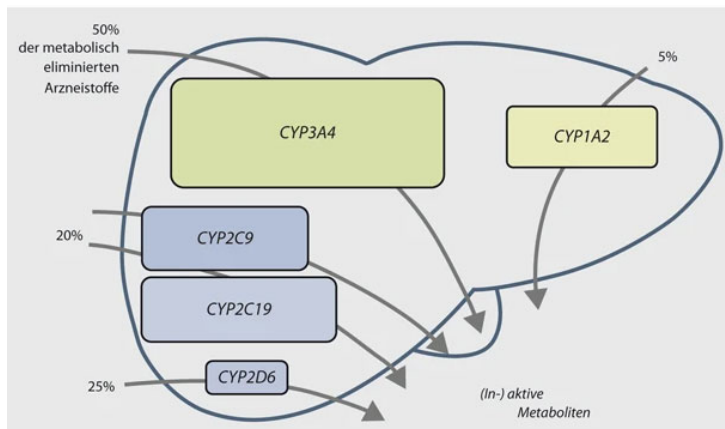
Verteilungsvolumen:

- Effekt von Hypoalbuminemia auf Pharmakinetik mag klinisch relevant sein...(?)

- **Co-trimoxazol** über Plasma-protein Verdrängung >>

- ↑ Methotrexat > KM-Toxizität
- ↑ Sulphonylurea > Hypoglykämie

Metabolismus



Absorption:

Erhöhter Magen pH

- ↓Bioverfügbarkeit von B-Laktamen, Makroliden und Azolen....(fraglich relevant)



Verteilungsvolumen:

- Effekt von Hypoalbuminemia auf Pharmakinetik mag klinisch relevant sein...(?)

- **Co-trimoxazol** über Plasma-protein Verdrängung >>
 - ↑ Methotrexat > KM-Toxizität
 - ↑ Sulphonylurea > Hypoglykämie

Metabolismus

- **Makrolide** blockieren CYP3A4 >> ↑ CYP3A4 Substrate, wie z.B. Midazolam, CsA, Tacrolimus, Lovastatin, Simvastatin and Kalzium Blocker
- **Azithromycin: keine Blockierung von CYP3A4**
- **Fluorchinolone** inhibieren CYP3A4 und CYP1A2 >> potenziell Toxizitäten bei fehlender Anpassung
- **Rifampin** ↓Bioverfügbarkeit von Warfarin, Phenytoin, Valproinsäure, etc....(induziert CYP2C9, CYP2C19 u. CYP3A4).

Absorption:

Erhöhter Magen pH

- ↓Bioverfügbarkeit von B-Laktamen, Makroliden und Azolen....(fraglich relevant)



Verteilungsvolumen:

- Effekt von Hypoalbuminemia auf Pharmakinetik mag klinisch relevant sein...(?)

- **Co-trimoxazol** über Plasma-protein Verdrängung >>
 - ↑ Methotrexat > KM-Toxizität
 - ↑ Sulphonylurea > Hypoglykämie

Metabolismus

- **Makrolide** blockieren CYP3A4 >> ↑ CYP3A4 Substrate, wie z.B. Midazolam, CsA, Tacrolimus, Lovastatin, Simvastatin and Kalzium Blocker
- **Azithromycin: keine Blockierung von CYP3A4**
- **Fluorchinolone** inhibieren CYP3A4 und CYP1A2 >> potenziell Toxizitäten bei fehlender Anpassung
- **Rifampin** ↓Bioverfügbarkeit von Warfarin, Phenytoin, Valproinsäure, etc....(induziert CYP2C9, CYP2C19 u. CYP3A4).

Exkretion:

- Methotrexat and Digoxin >> ↓tubuläre Sekretion >> ↑ **Co-trimazol**
- **Ciprofloxacin** >> ↓tubuläre Sekretion >> ↑ Methotrexat

Das Interaktionspotenzial ist riesig....

Chronic medication/class		Interacting antimicrobial	Potential effect
Acid suppressant	PPIs, H ₂ antagonists, antacids	Rifampin Tetracyclines Ketoconazole Itraconazole Cefuroxime Dapsone	Decreased absorption of antimicrobial
Anticoagulant	Warfarin	Metronidazole Trimethoprim/ sulfamethoxazole Ciprofloxacin Erythromycin Azole antifungals: fluconazole, ketoconazole, itraconazole, voriconazole	Increase in INR, potential bleed
Cardiac medications	Antiarrhythmics	Rifampin Nafcillin Griseofulvin Erythromycin, clarithromycin Fluoroquinolones Foscarnet Telithromycin Trimethoprim/ sulfamethoxazole Voriconazole	Decrease in INR, potential clot Additive QT prolongation
	Digoxin	Erythromycin, clarithromycin Tetracyclines Itraconazole	Increased digoxin concentration, potential toxicity

Das Interaktionspotenzial ist riesig....

Chronic medication/class		Interacting antimicrobial	Potential effect
Acid suppressant	PPIs, H ₂ antagonists, antacids	Rifampin	Decreased absorption of antimicrobial
		Tetracyclines Ketoconazole Itraconazole Cefuroxime Dapsone	
Anticoagulant	Warfarin	Metronidazole Trimethoprim/ sulfamethoxazole Ciprofloxacin Erythromycin Azole antifungals: fluconazole, ketoconazole, itraconazole, voriconazole	Increase in INR, potential bleed
		Rifampin Nafcillin	
Cardiac medications	Antiarrhythmics	Griseofulvin Erythromycin, clarithromycin Fluoroquinolones Foscarnet Telithromycin Trimethoprim/ sulfamethoxazole Voriconazole	Additive QT prolongation
		Digoxin	
		Erythromycin, clarithromycin Tetracyclines Itraconazole	

NW
NW NW
NW
NW NW

Wirksamkeit
Wirksamkeit
Wirksamkeit
Wirksamkeit
Wirksamkeit

Resistenz
Resistenz
Resistenz
Resistenz

Cave: Polymedikation >> Drug Interaction Checker!

Medscape

NEWS & PERSPECTIVE | DRUGS & DISEASES | CME & EDUCATION | ACADEMY | CONSULT | VIDEO

Drug Interaction Checker

Enter a drug, OTC or herbal supplement: 2 Interactions Found Print

Patient Regimen Clear All

- methotrexate
- ciprofloxacin
- acetaminophen
- lorazepam

Monitor Closely

ciprofloxacin + methotrexate

ciprofloxacin will increase the level or effect of methotrexate by Other (see comment). Use Caution/Monitor. Renal tubular transport of methotrexate may be inhibited by coadministration of ciprofloxacin, potentially leading to increased methotrexate plasma levels and toxicity.

Minor

lorazepam + acetaminophen

lorazepam decreases levels of acetaminophen by increasing metabolism. Minor/Significant Unknown. Enhanced metabolic levels of hepatotoxic metabolites.

UpToDate®

Lexicomp® Drug Interactions

Add items to your list by searching below.

Enter item name

ITEM LIST

Clear List Analyze

- Ciprofloxacin (Otic)
- Methotrexate
- Ciprofloxacin (Systemic)

X Avoid combination	C Monitor therapy	A No known interaction
D Consider therapy modification	B No action needed	<i>More about Risk Ratings</i>

1 Result Fit

C Methotrexate
Ciprofloxacin (Systemic)

DISCLAIMER: Readers are advised that decisions regarding drug therapy must be based on the independent judgment of the clinician, changing information about a drug (eg, as reflected in the literature and manufacturer information), and changing medical practices.

Und...

- A) Alle Formeln, die die Nierenfunktion schätzen, ergeben gleiche Angaben
- B) Cockcroft Gault ist die beste Berechnung der Nierenfunktion
- C) BiS1 ist die Formel, die die beste Schätzung der Creatin clearance für Personen >70 Jahren ergibt

A

B

C

Und...

- A) Alle Formeln, die die Nierenfunktion schätzen, ergeben gleiche Angaben
- B) Cockcroft Gault ist die beste Berechnung der Nierenfunktion
- C) BiS1 ist die Formel, die die beste Schätzung der Creatin clearance für Personen >70 Jahren ergibt



Die Nierenfunktion als Schlüsselement für eine korrekte Dosierung

Fallbeschreibung:

- Hospitalisierung einer 101 jährigen Frau mit Atemnot aufgrund einer Herzinsuffizienz, Arterielle Hypertonie, Einzelniere.
- Messung der Crea Clearance mittels 24 Stunden Urin Messung: 19.7 ml/min.
- Geschätzte Cre Clearance mittels MDRD: 65.4 ml/min, Cockcroft-Gault: 27 ml/min

BIS1 – Formel zur GFR Bestimmung bei Menschen über 70 Jahre

Aus den Daten der Berlin Initiative Study (BIS) konnten zwei Formeln zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) aus dem Serum-Kreatininwert (BIS1) bzw. aus dem Serum-Kreatinin und -Cystatin C-Wert (BIS2) abgeleitet werden

Non-compliance von Dosisanpassungen an die Nierenfunktion (gemäss Literatur) 19-67% -->> Automatisiertes «Alert» System

Uns fehlen die Daten zur Antibiotikaverschreibung im älteren Patienten

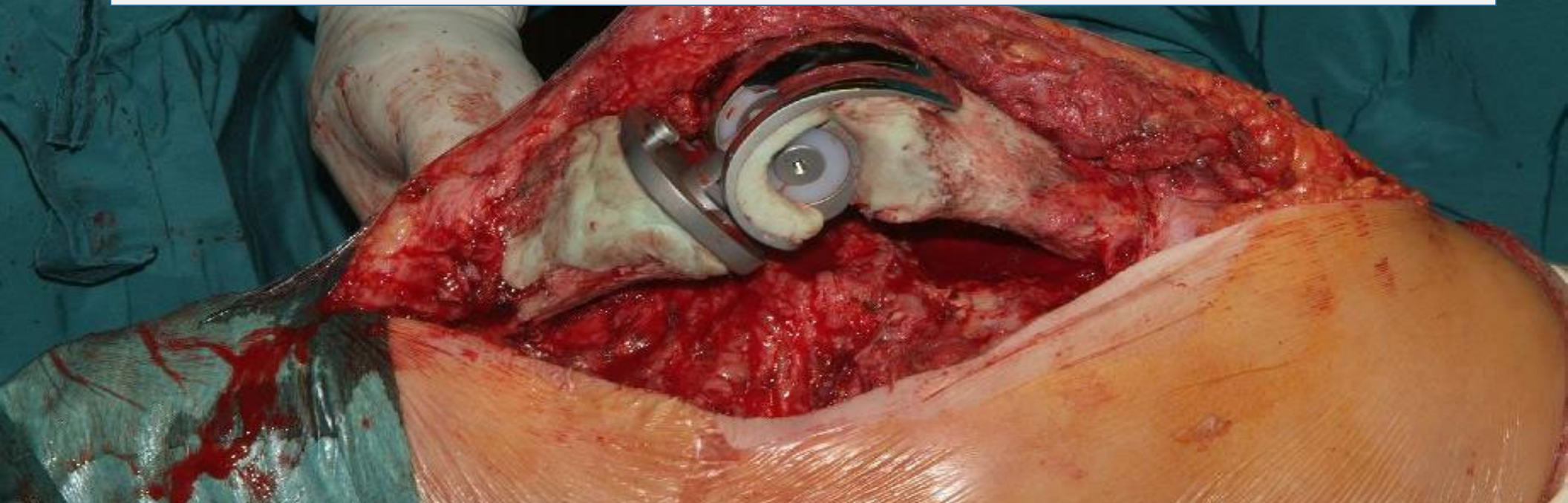
- Co-morbide und ältere Patienten: «meist» von klinischen Studien ausgeschlossen
- Richtlinien sind meist Krankheit zentriert
- Patienten-orientierter Ansatz

Anti-Infektiva bei Polymedikation ist ein grösserer unabhängiger Risikofaktor für NW als andere Medikamente in Altersheimen.

the right agent,
at the right time,
at the correct dose,
for an appropriate duration

85-jährige Patientin: Gelenkprotheseninfekt mit *S. aureus*

- Prothesenimplantation vor 2 Wochen
- Akute Schmerzen, Schwellung, Rötung Kniegelenk seit 1 Woche
- Operationsbericht: Starke Gewebeerstörung
- Polymorbide Patientin, Vorhofflimmern



Therapie

Chirurgisch: Debridement und Erhalt der Prothese trotz stark geschädigter Weichteile

Antibiotika

- Dauer: 3 Monate bei Frühinfekt
- Kombination mit Rifampicin bei Erhalt der Prothese und Nachweis von *S. aureus*
- *Konkret*
1 Woche intravenös mit Flucloxacillin
11 Wochen peroral
- peroral Levofloxacin (Tavanic) 2x500mg
- und Rimactan 2x450mg

Therapie

Chirurgisch: Debridement und Erhalt der Prothese trotz stark geschädigter Weichteile

Antibiotika

- Dauer: 3 Monate bei Frühinfekt
- Kombination mit Rifampicin bei Erhalt der Prothese und Nachweis von *S. aureus*
- *Konkret*
 - 1 Woche intravenös mit Flucloxacillin
 - 11 Wochen peroral
 - peroral Levofloxacin (Tavanic) 2x500mg
 - und Rimactan 2x450mg
- Andere Medikamente: Therapie mit Xarelto (Rivaroxaban) wegen Vorhofflimmern

Sehen Sie ein pharmakologisches Problem bei dieser Patientin?



Ja, eine Interaktion



Ja, mögliche Nebenwirkungen



Ja, Interaktionen und Nebenwirkungen

Rimactan Interaktionen

- Cytochrom P450 Induktion
- Kontrazeptiva, orale Antikoagulation (Marcoumar), Cyclosporin, Antiarrythmica, Methadon

TABLE 1. Nonantimicrobial drugs with major drug interactions or contraindications when used with rifampin^a

Immunosuppressive drug	Endocrine drug	Cardiac drug	Neurologic drug	Other drug
Tacrolimus	Simvastatin	Diltiazem	Diazepam	Cimetidine
Sirolimus	Repaglinide	Digoxin	Barbiturates	Methadone
Corticosteroids	Clofibrate	Disopyramide	Buspirone	Opiates
Mycophenolate	Contraceptives	Lorcainide	Haloperidol	Ondansetron
Cyclosporine	Estrogen	Metoprolol	Midazolam	Sulfasalazine
	Glyburide	Mexiletine	Nitrazepam	Theophylline
	Tamoxifen	Nifedipine	Nortriptyline	Bendamustine
	Thyroxine	Propafenone	Phenytoin	Imatinib
	Rosiglitazone	Propranolol	Sertraline	
	Pioglitazone	Quinidine	Zolpidem	
	Ranolazine	Tocainide	Clozapine	
	Bosentan	Verapamil	Lamotrigine	
		Losartan		
		Warfarin		

Forrest and Tamura (2010). Clin Microbiol Rev

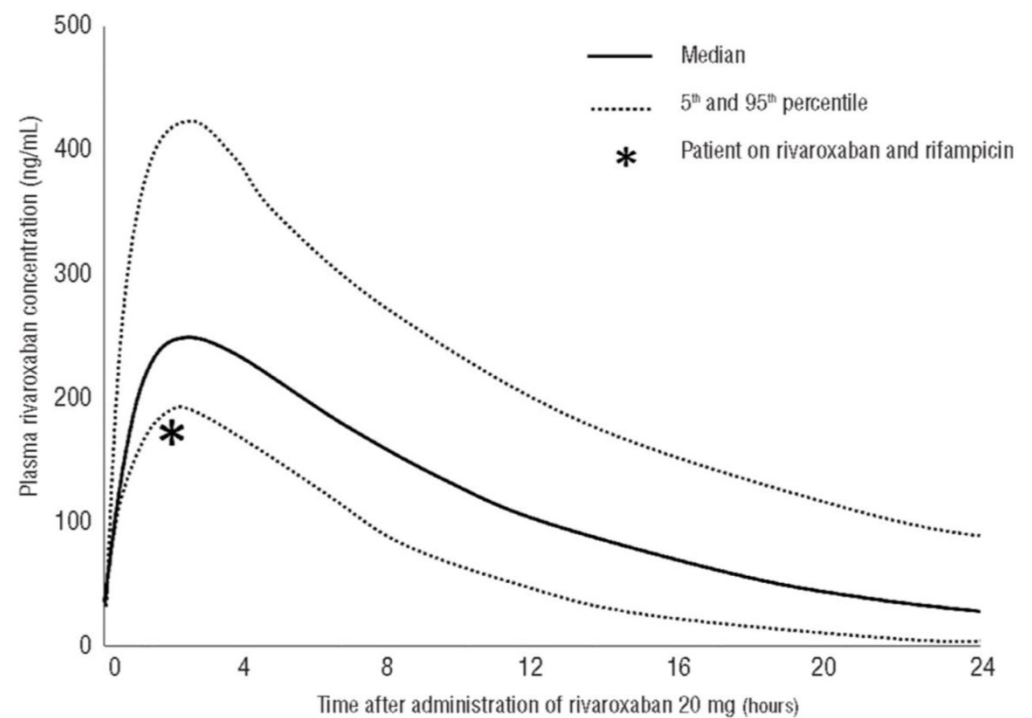
Rimactan Interaktionen

Rivaroxaban = Factor Xa-inhibitor

- 2008 in CH registriert
- **Substrate** für CYP3A4
- CYP3A4 Inducer (Rimactan) senkt den Plasmaspiegel von Rivaroxaban und erhöht damit das Embolierisiko

To do

- Wechsel auf Heparin s.c oder Marcoumar mit strenger INH Kontrolle



Altena R et. Al. Clinical challenges related to novel oral anticoagulants: drug-drug interactions and monitoring. Haematologica. 2014 Feb;99(2)

Rimactan Nebenwirkung: starke Übelkeit



1. Antiemetika vor Einnahme
2. Dosis reduzieren auf 2x300mg Rimactan
3. Kurze Medikamentenpause und Wiederbeginn mit Antiemetika
4. Einnahme vor dem Schlafen als Einmaldosis (1x600mg)
5. (Wechsel auf Rifabutin 1x300mg)



Wechsel nach 3 Monaten auf Suppressive Therapie (SAT)

Welche Antibiotika eignen sich für eine SAT?

- **Aktiv gegen das gefundene Pathogen** (Diagnostik mit Gelenkspunktion oder intraoperative Biopsien!)
- **Keine schnelle Resistenzentwicklung** (keine Quinolone)
- **Keine Biofilmwirksamkeit nötig** (keine Quinolone und kein Rifampicin)
- **Gute Verträglichkeit**

Auswahl an SAT

Microorganism	Suppressive treatment
<i>Staphylococci</i> sp.	Augmentin 500mg tid Clindamycin 300mg qid Cotrimoxazole 1DS bid Minocycline or doxycycline (50-100mg) bid
<i>Streptococci</i> sp.	Penicillin V 500mg bid to qid Amoxicillin 500mg tid
<i>Enterococci</i> sp.	Penicillin V 500mg bid to qid Minocycline or doxycycline 100mg bid
<i>Pseudomonas</i> sp.	Ciprofloxacin 250-500mg bid
Enterobacteriaceae	Cotrimoxazole 1DS bid
<i>Cutibacterium</i> sp.	Penicillin V 500mg bid to qid Amoxicillin 500mg tid

adapted Table 3 from the IDSA Guideline 2013

Nebenwirkungen in 20% der suppressiven AB

Antibiotika	Nebenwirkungen
Betalactame (Augmentin, Amoxicillin)	Gastrointestinal
Clindamycin	Gastrointestinal, <i>C. difficile</i>
Cotrimoxazole	Krea Anstieg (Nierentoxizität)
Quinolones	Achillessehnentendinopathie, QT Verlängerung, epileptogen
Doxycycline	Photosensibilisierung (in 18%) Nausea
Minocycline	Hyperpigmentation
Generell	Allergie, Intoleranz, Drug fever



Nebenwirkung bei unserer Patientin unter Clindamycin

Infektion mit *Clostridium difficile*

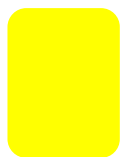
Therapie mit Metronidazol 3x500mg/d für 10 Tage

Nebenwirkung bei unserer Patientin unter Clindamycin

Infektion mit *Clostridium difficile*, Therapie mit Metronidazol 3x500mg



Therapie mit Metronidazol für 10 Tage ist richtig



Therapiesubstanz abhängig von Risikofaktoren



Therapiesubstanz abhängig von Risikofaktoren und ob 1. Infektion/Rezidivinfektion

Clostridium (Clostridioides) difficile 1. Infektion

Mit oder ohne Risikofaktoren

- > 70 Jahren
- Hämatologische Komorbiditäten
- Chronische Niereninsuffizienz
- Schwere *C. difficile* Infektion
- Kontinuierliche AB Therapie
- Protonenpumpeninhibitor Einnahme
- 027/NAP1/B1 Stamm

Antibiotika-Wahl, Dosierung und Behandlungsdauer

	Therapie		Dauer
	Kein Rezidiv-Risiko	Rezidiv-Risiko	
Erste Episode			
Nicht-schwere CDI	Metronidazol 500 mg p.o. 3 x täglich ^[1] <u>oder</u> Vancomycin ^[2] 125 mg p.o. 4 x täglich	Vancomycin 125 mg p.o. 4 x täglich <u>oder</u> Fidaxomicin 200 mg p.o. 2 x täglich	10 Tage
Schwere CDI	Vancomycin ^[2] 125 mg p.o. 4 x täglich <u>oder</u> Fidaxomicin 200 mg p.o. 2 x täglich		10 Tage
Komplizierte CDI	Vancomycin 500 mg p.o. oder per nasogastraler Sonde 4 x täglich <u>plus</u> Metronidazol 500 mg 3 x täglich i.v. Bei Ileus-Symptomatik: ggf. zusätzliche Gabe von rektal verabreichtem Vancomycin (500 mg 4 x täglich)		10 Tage

<https://ssi.guidelines.ch/>

Rezidivbehandlung (Infektion < 8 Wochen)

Rekurrierende Episode		
Erstes Rezidiv	Vancomycin 125 mg p.o. 4 x täglich <u>oder</u> Fidaxomicin 200 mg p.o. 2 x täglich (Fidaxomicin besonders dann in Betracht ziehen, wenn Risikofaktoren, die die erste Episode ausgelöst haben, persistieren)	10 Tage
Zweites Rezidiv oder folgende Rezidive	Fidaxomicin 200 mg p.o. 2 x täglich Stuhltransplantation evaluieren (in Kombination mit oraler Antibiotika-Therapie) Einsatz monoklonaler Antikörper gegen Toxin B (Bezlotoxumab) evaluieren (Anwendung einmalig während der oralen Antibiotika-Therapie)	10 Tage

<https://ssi.guidelines.ch/>

Patientin nun *C. difficile* beschwerdefrei trotz weiter laufender Clindamycin Therapie

Zusammenfassung

- Polymedikation >> Interaktionen überprüfen (uptodate, Medscape)
- Nierenfunktion (richtige Formel) berücksichtigen
- Vermehrte Anfälligkeit für Nebenwirkungen bei älteren Patienten (Beers Liste!)
- Nebenwirkungen antizipieren und reagieren
- *Clostridium difficile* Therapie: Therapiesubstanz abhängig von Risikofaktoren und ob 1. Infektion/Rezidivinfektion