

Nebenwirkungen/Toxizitäten antibakterieller Substanzen

Prof. Dr. med. Ursula Flückiger

Medizinische Fakultät Universität Basel
und medizinisches Zentrum Hirslanden Klinik Aarau

Antibiotic Stewardship

1. Verbesserung des klinischen Outcomes durch Minimierung von nicht beabsichtigten Konsequenzen der Antibiotika-Therapie
 - Toxizität
 - Selektion von pathogenen Keimen (z.B. Clostridium difficile)
 - Resistenzentwicklung
2. Reduktion von Kosten

Toxizität und Nebenwirkungen

- Genetische Variationen
- Wirkmechanismen der Antibiotika
- Pharmakokinetik und -dynamik
- Aminoglykoside
- Beta-Lactamantibiotika
 - Anaphylatische Schock
 - Neutropenien/Agranulozytose
 - Lebertoxizität
 - Interstitielle Nephritis
- Vancomycin
 - Interstitielle Nephritis
 - Neutropenien/Agranulozytose
- Cotrimoxazol
- Interaktionen mit Vit.K Antagonisten

Genetische Variationen

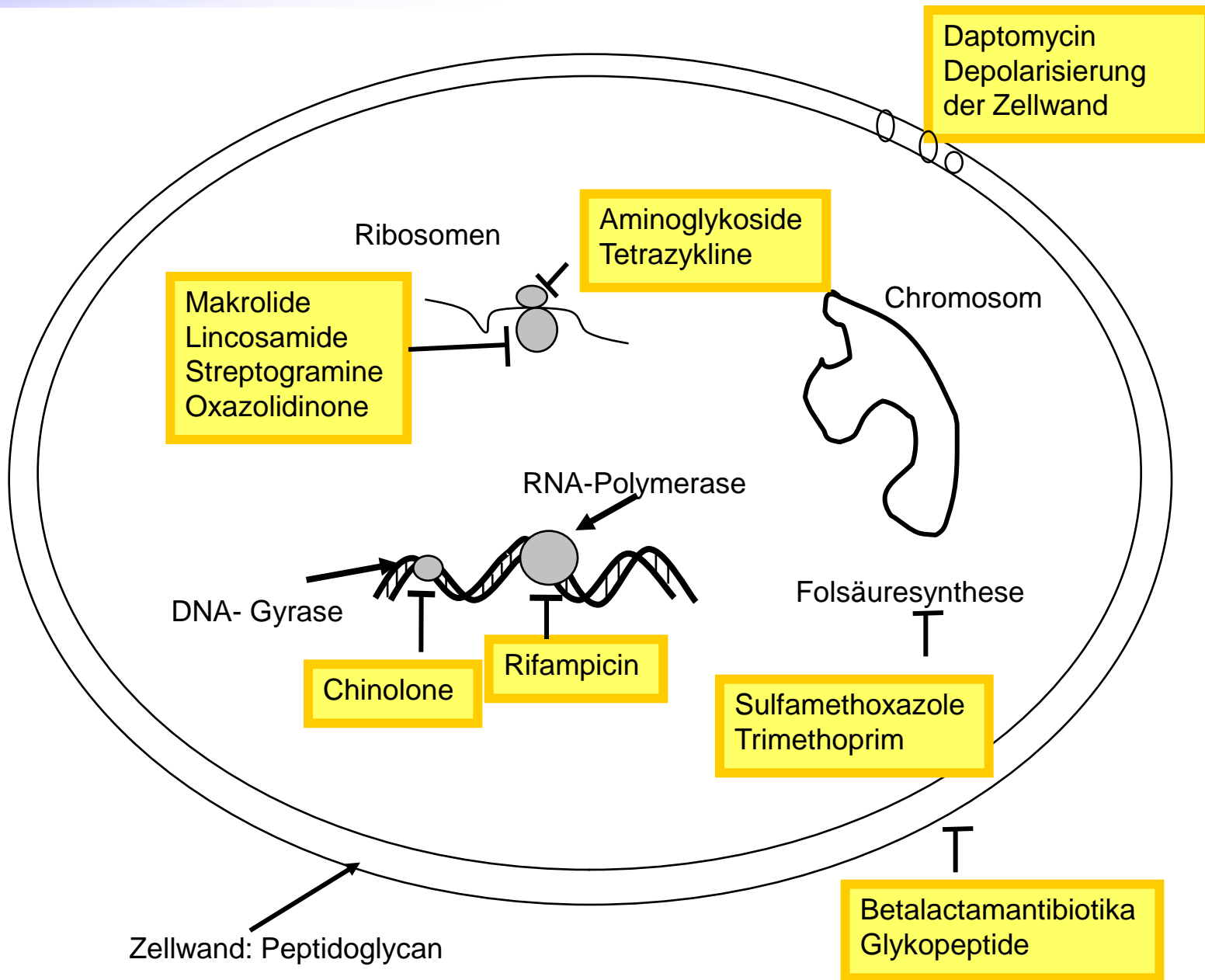
- HLA-B*5701 stark assoziiert mit Hypersensitivitätsreaktion auf **Abacavir** (Virostatika bei HIV)
 - Screening vor Verabreichung routinemässig
- HLA-B*5701 korreliert mit **Flucloxacillin** induzierter Hepatotoxizität (1 auf 500-1000 positive Individuen)
- Zunehmend Daten für genetische Disposition der Hepatotoxizität auf **Isoniazid** (Tuberkulostatika)

Saag M et al, Clin Infect Dis 2008

Daly A et al Nature Genetics 2009

Roy PD et al, Pharmacogenomics 2008

Wirkmechanismus

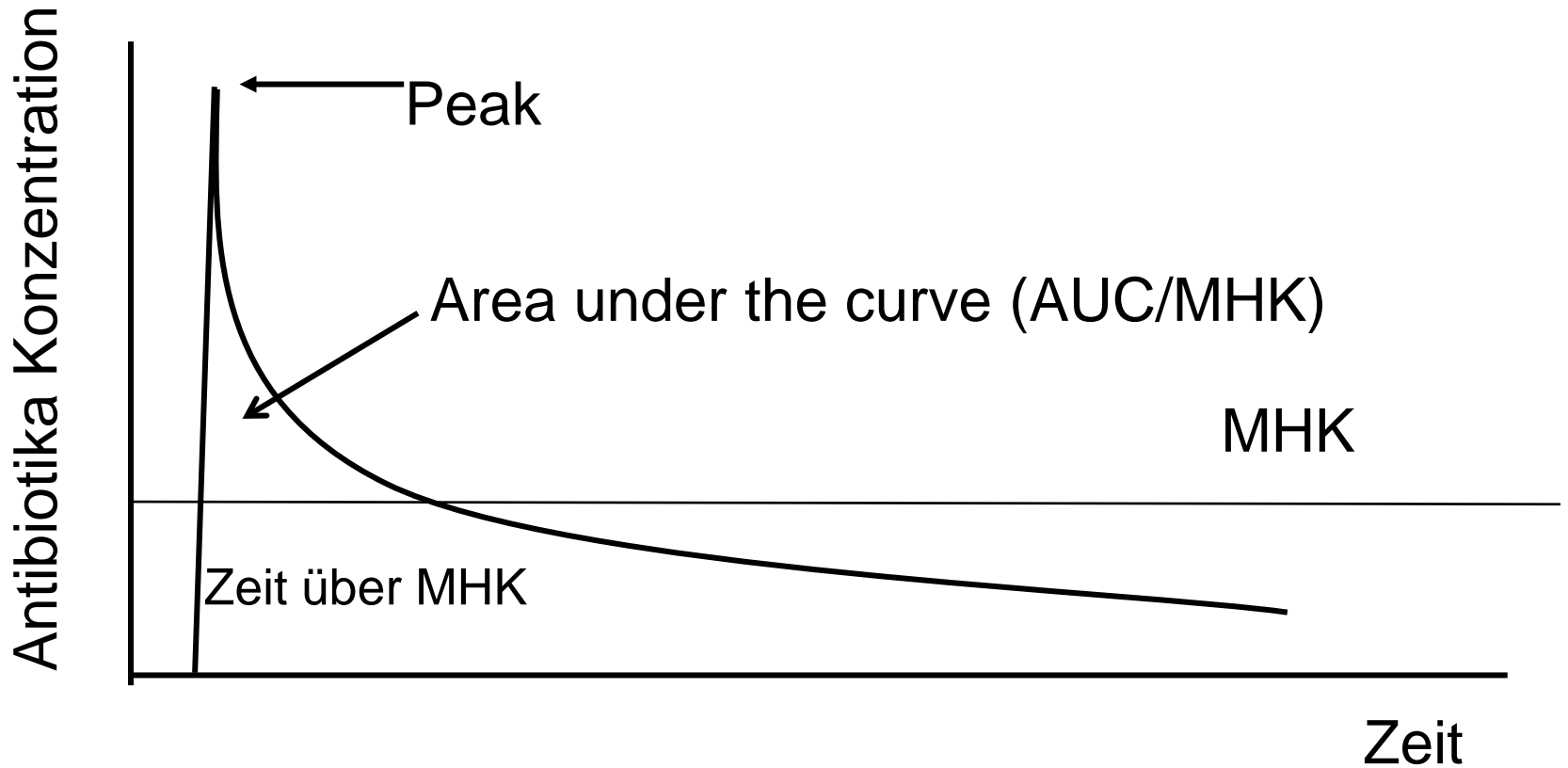


Pharmakokinetik und -dynamik

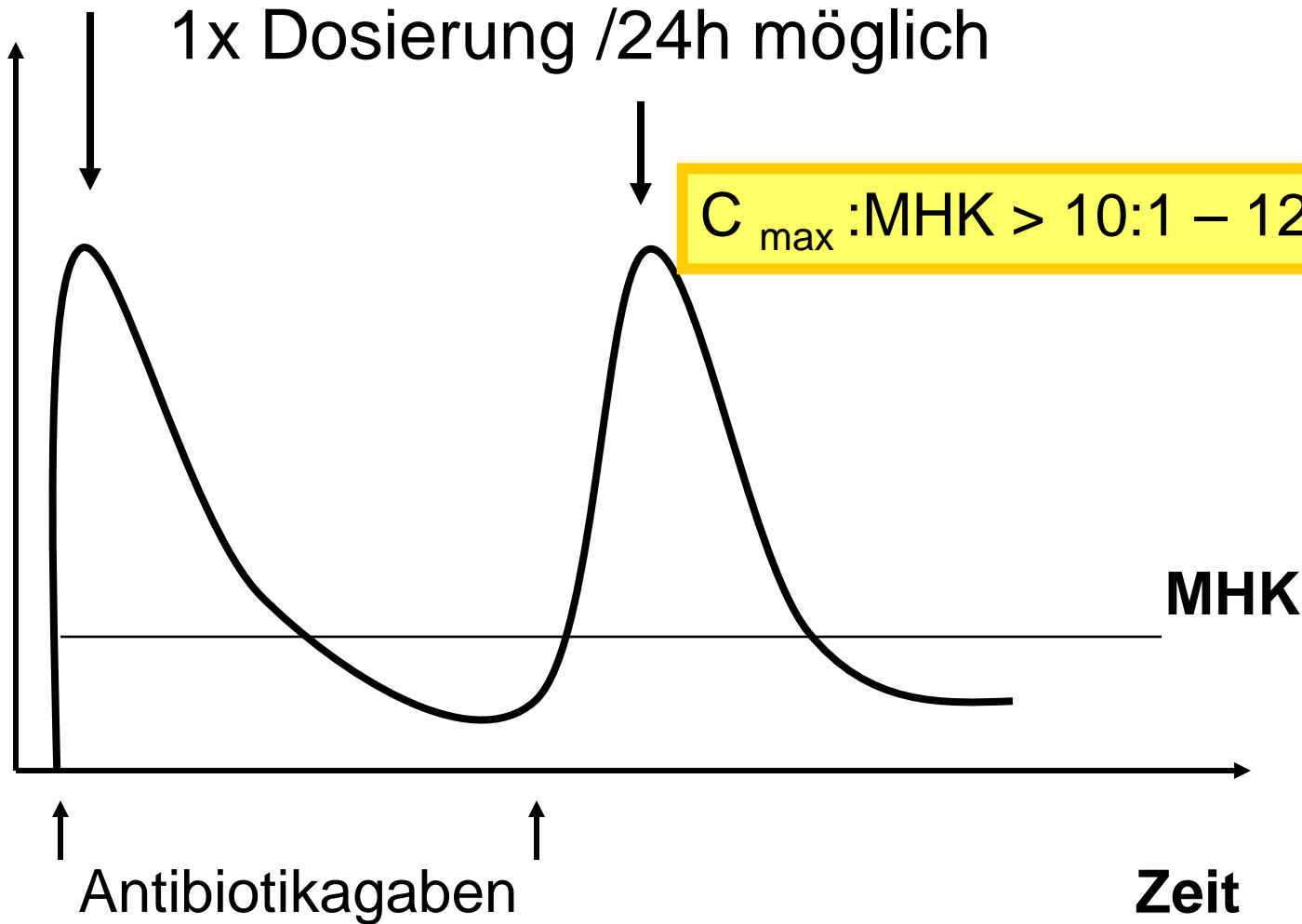
Wirkung der Antibiotika:

- Spitzenspiegel
- Zeitabhängige Konzentration über MHK
- Dosierungsintervalle
- oral oder i.v.

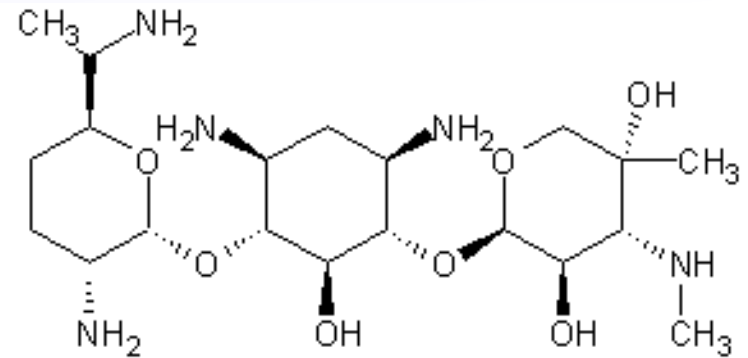
Peak versus Zeit über der MHK



Aminoglykoside: Peak entscheidend



Aminoglykoside



Substanzen

Dosierung

Amikacin

15mg/kg in 1 x tgl (max. 1g/Tag)

Gentamicin und Tobramycin

3 x 1-3 mg/kg oder 1x7mg/kg

Bei Enterokokken Endokarditis ist Einmaldosis nicht geprüft.

Aminoglykoside > 4Tage

Nephrotoxizität (0-50%)

- Akkumulation in den renalen Tubuluszellen
- Hemmt lysosomale enzymatische Aktivität
- Führt zu Nekrose der renalen Tubuluszellen
- Kreatininanstieg
- Reversibel

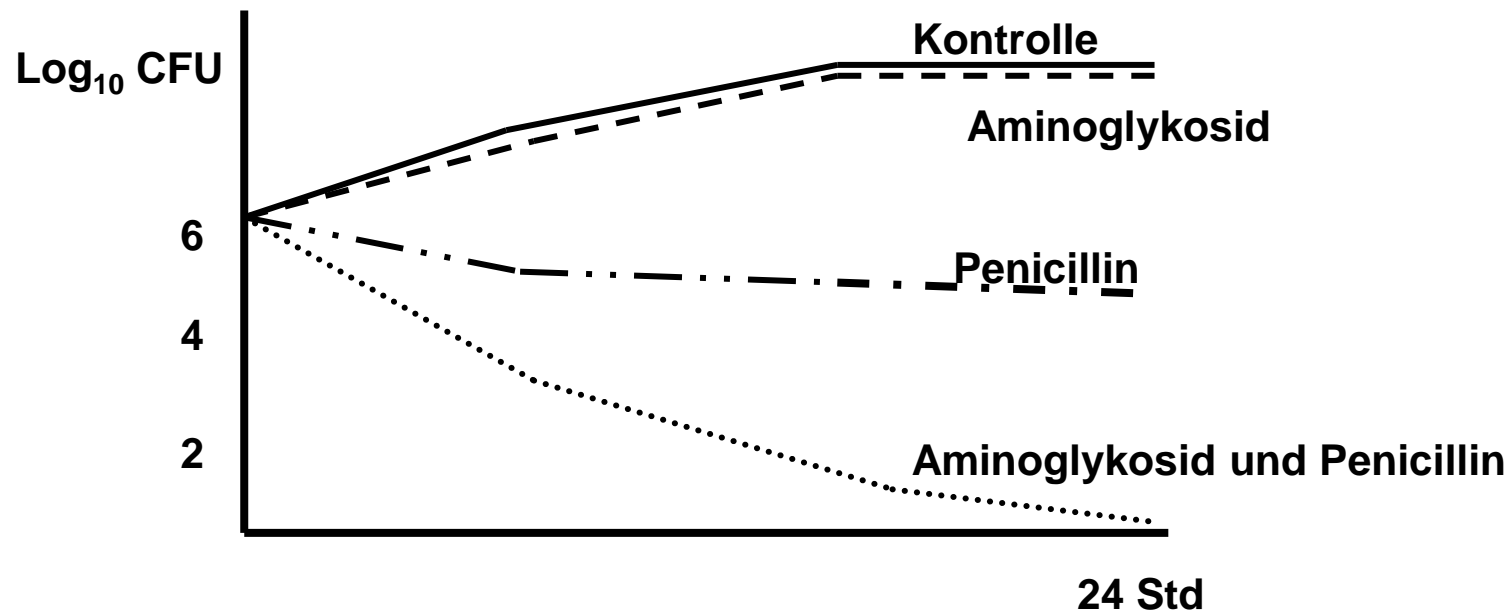
Ototoxizität (0-62%)

- Akkumulation in den Haarzellen
- Hemmt lysosomale enzymatische Aktivität
- Genetische Prädisposition
- Irreversibel
- Audiogramm

Wenn immer möglich: Einmaldosierung

Aminoglycosid Toxizität

- Erhöht bei gleichzeitiger
 - Vancomycintherapie
 - Betalactamtherapie?
 - Jedoch synergistischer Effekt



Indikationen für Aminoglykoside

- Infektionen mit *P. aeruginosa*
 - Resistenzverminderung unter Therapie
- Endokarditis mit Enterokokken (3x/Tgl)

- Fieber in Neutropenie
 - Besser: Monotherapie mit
 - Cefepime
 - Piperacillin/Tazobactam
 - Carbapeneme (Imipenem, Meropenem)

Beta-Lactamantibiotika

Penicillin G und Penicillin V

Penicillinase-festen Penicilline: Flucloxacillin

Aminopenicilline: Amoxicillin, Ampicillin

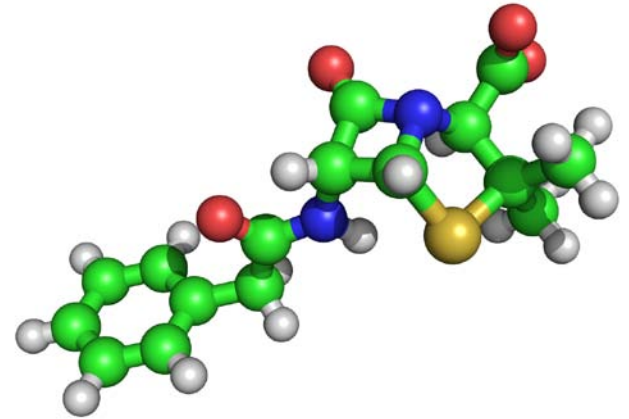
Ureidopenicilline: Piperacillin

Cephalosporine 1.- 4. Generation

Monobactam

Carbapeneme:

-Imipenem, Meropenem, Ertapenem



Exanthem, Urticaria, anaphylaktischer Schock



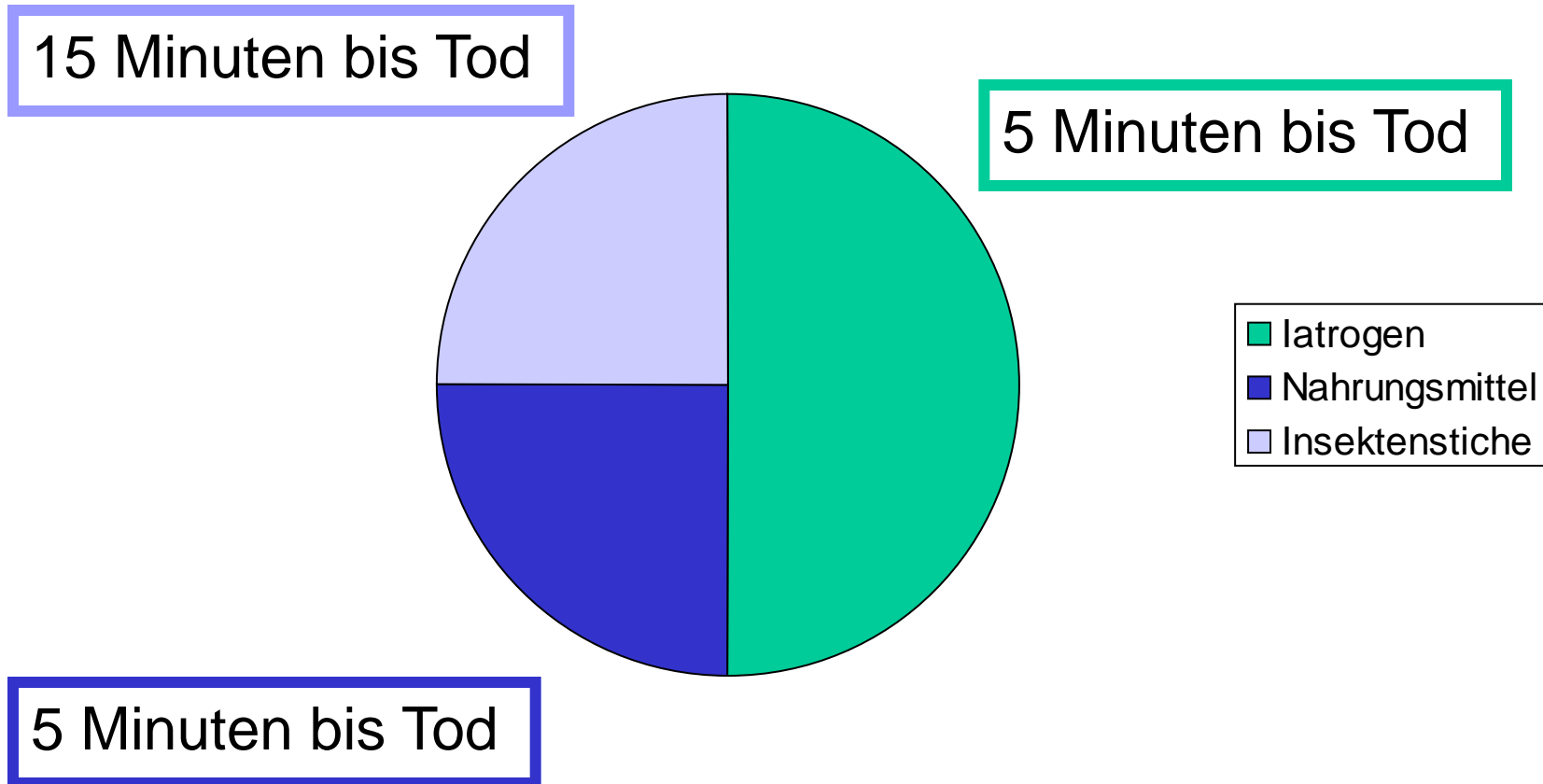
Typ 1: IgE vermittelt

Amoxicillin 5%

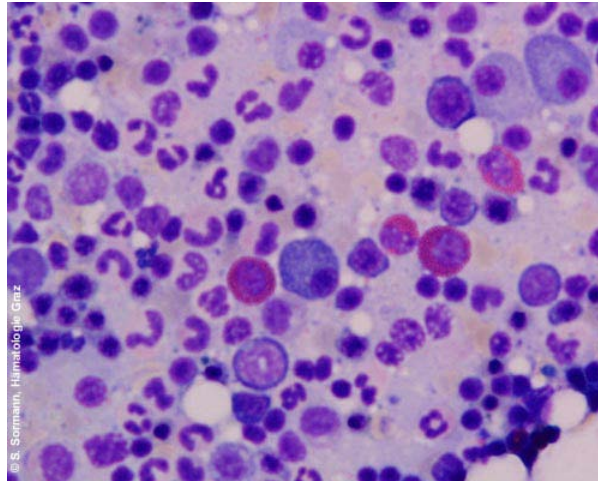
Penicillin 1%

Anaphylaxie auf Penicillin
1-4/10'000 Administrationen

UK: Analyse von Todesfällen bei Anaphylaxie (ca. 20/Jahr)



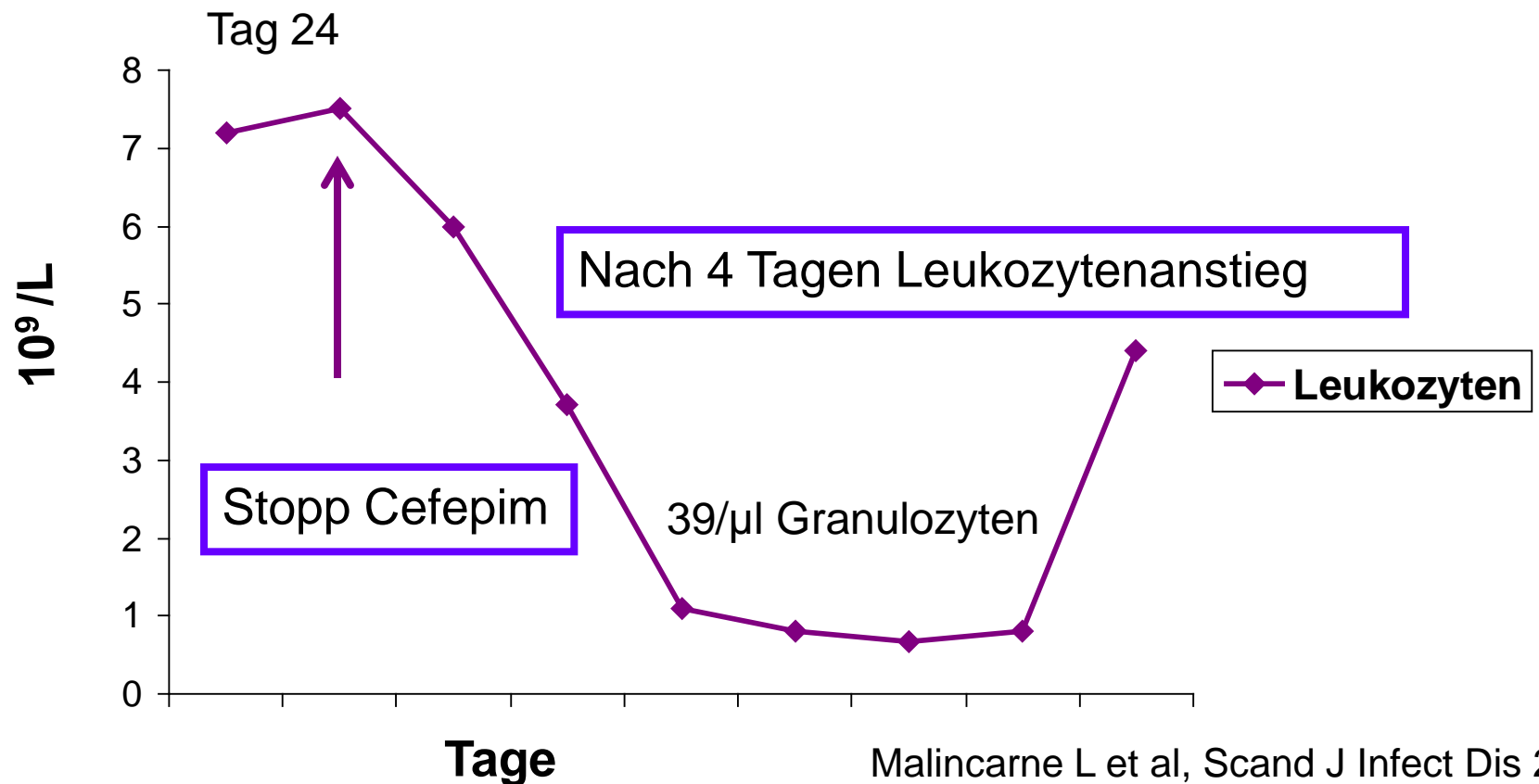
Knochenmarksdepression Neutropenien unter Beta-Lactamantibiotika



Cefepim und Ceftazidim

Cephalosporine mit Aktivität gegen *Pseudonas aeruginosa*

Autounfall, Unterschenkelfraktur: Osteomyelitis mit *P. aeruginosa*
Therapie mit Cefepim 2x2 g



Neutropenie und transiente Agranulozytose bei Betalactam- Antibiotika

- Nach langer Therapiedauer: 21. Tag
- Review 62% der Patienten zw. 17-30 Tag
- Osteomyelitis mit *P. aeruginosa* (Sternuminfekte nach Herzchirurgie)
- Fremdkörperinfekte
- Endokarditis
- Hirnabszess (Ceftriaxon)

Antibiotika bei prolongierter Neutropenie nach HSCT oder Chemotherapie bei Leukämien

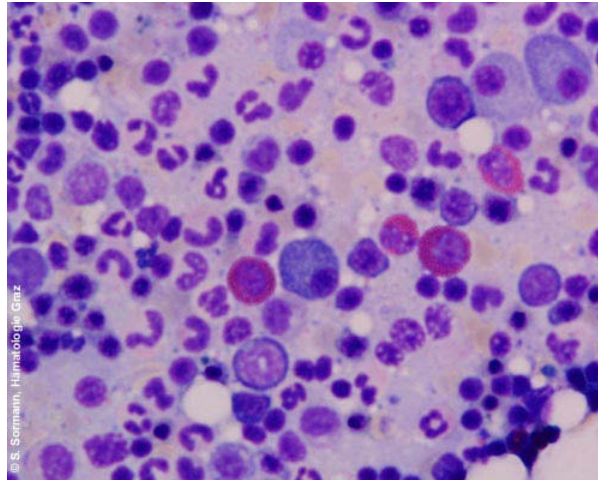
Richtlinien:

Cefepim +/- Aminoglykoside oder

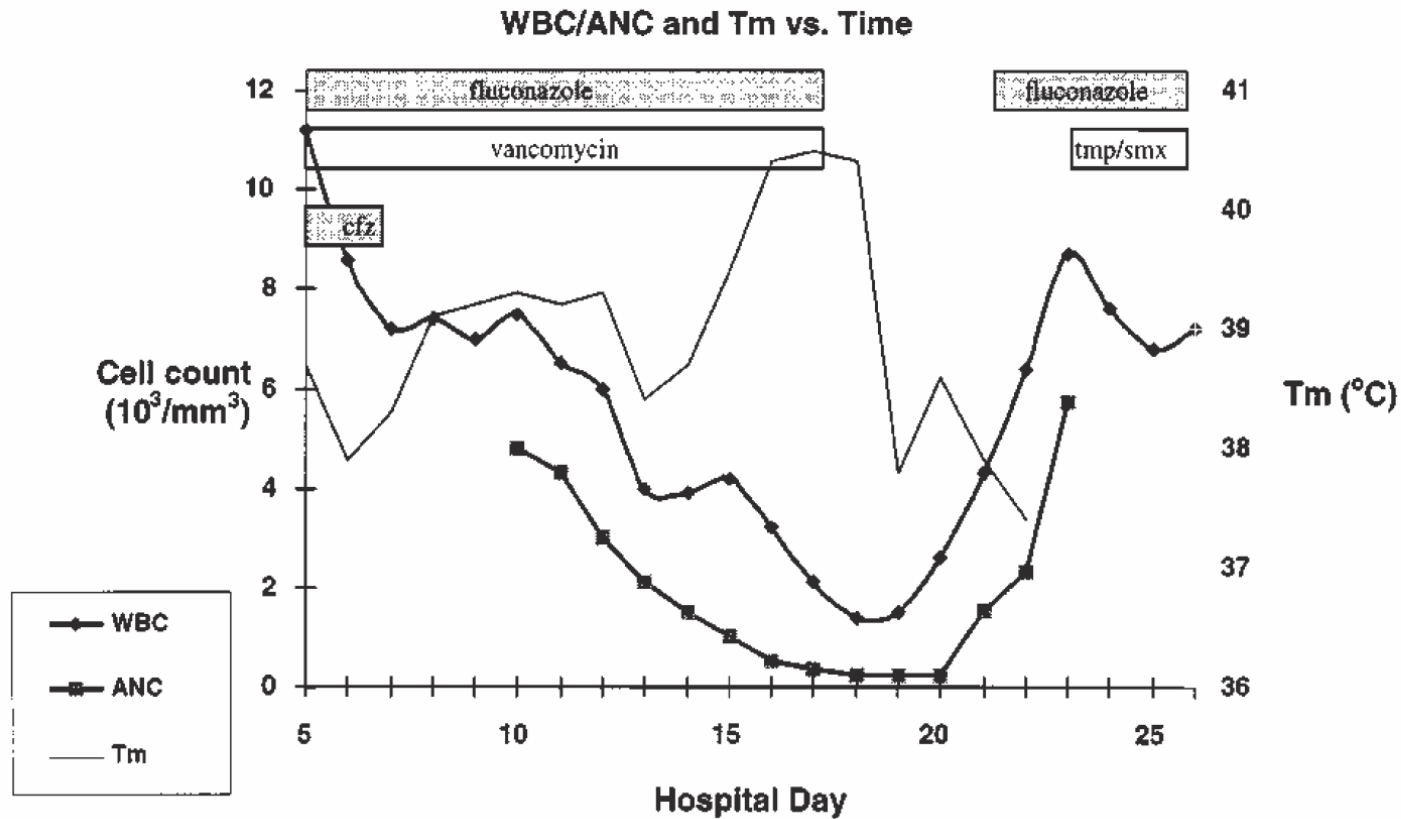
Piperacillin/Tazobactam oder Carbapenem

- Vorsicht bei prolongierter Verabreichung (über 3 Wochen)
- Wann immer möglich Antibiotika stoppen
 - Guter AZ
 - Falls kein Fieber
 - Falls kein mikrobiologisch dokumentierter Infekt

Knochenmarksdepression
Neutropenien unter **Vancocin**
Neutropenien unter **Cotrimoxazol** und
Gancyclovir



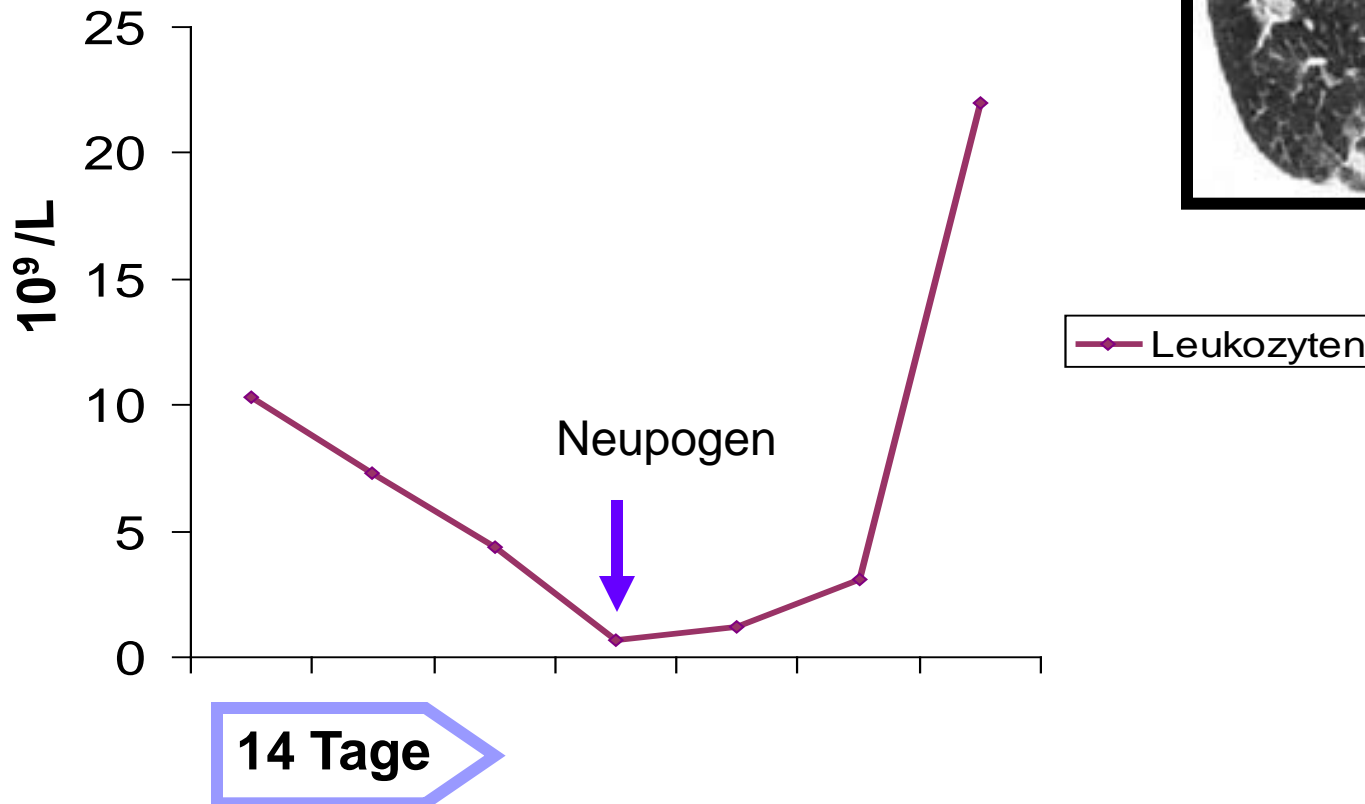
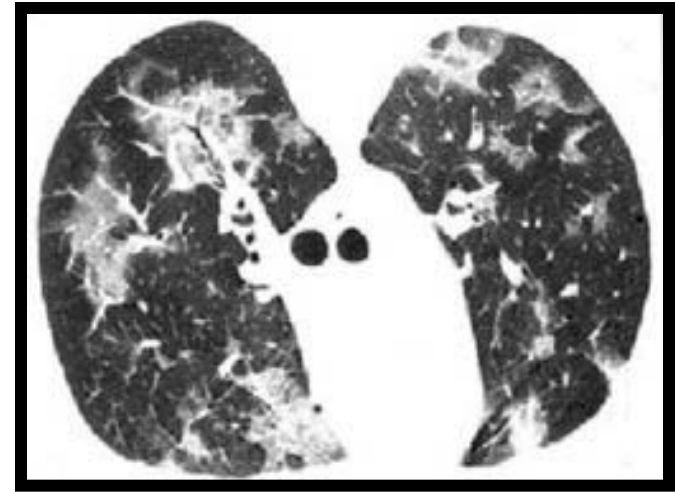
Vancomycin induzierte Neutropenie geschätzt in ca. 2%



Therapie für Osteomyelitis

Immunsupprimierter Patient (Steroide, Imurek): 6 Monate später: PcP und CMV Pneumonie

Cotrimoxazol iv 3x 5mg/kg/d TMP
und
Gancyclovir iv 2x5mg/kg/d



Neutropenie

- Nach 21 Tagen (Betalactam-Antibiotika)
- Nach 12 Tagen (Vancomycin)
- Immunologisch bedingt Zerstörung?
 - Antineutrophile Antikörper ¹
- Suppressive Wirkung auf das Knochenmark?
- Fieber als Folge einer immunologischen Hypersensitivitätsreaktion

¹ Weitzmann SA et al. Lancet 1978; Domen RE Immunohematology 1990

Interstitielle Nephritis

40 j. Patientin

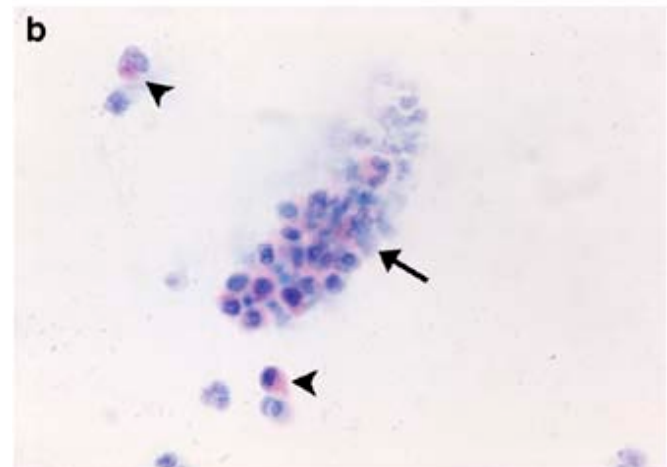
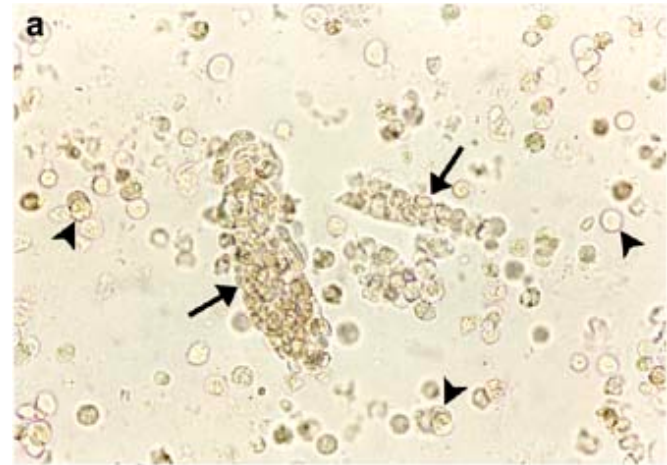
Vd. auf Meningitis

Therapie:

Ceftriaxon

Vancomycin

Acyclovir



Ceftriaxon und Vancomycin

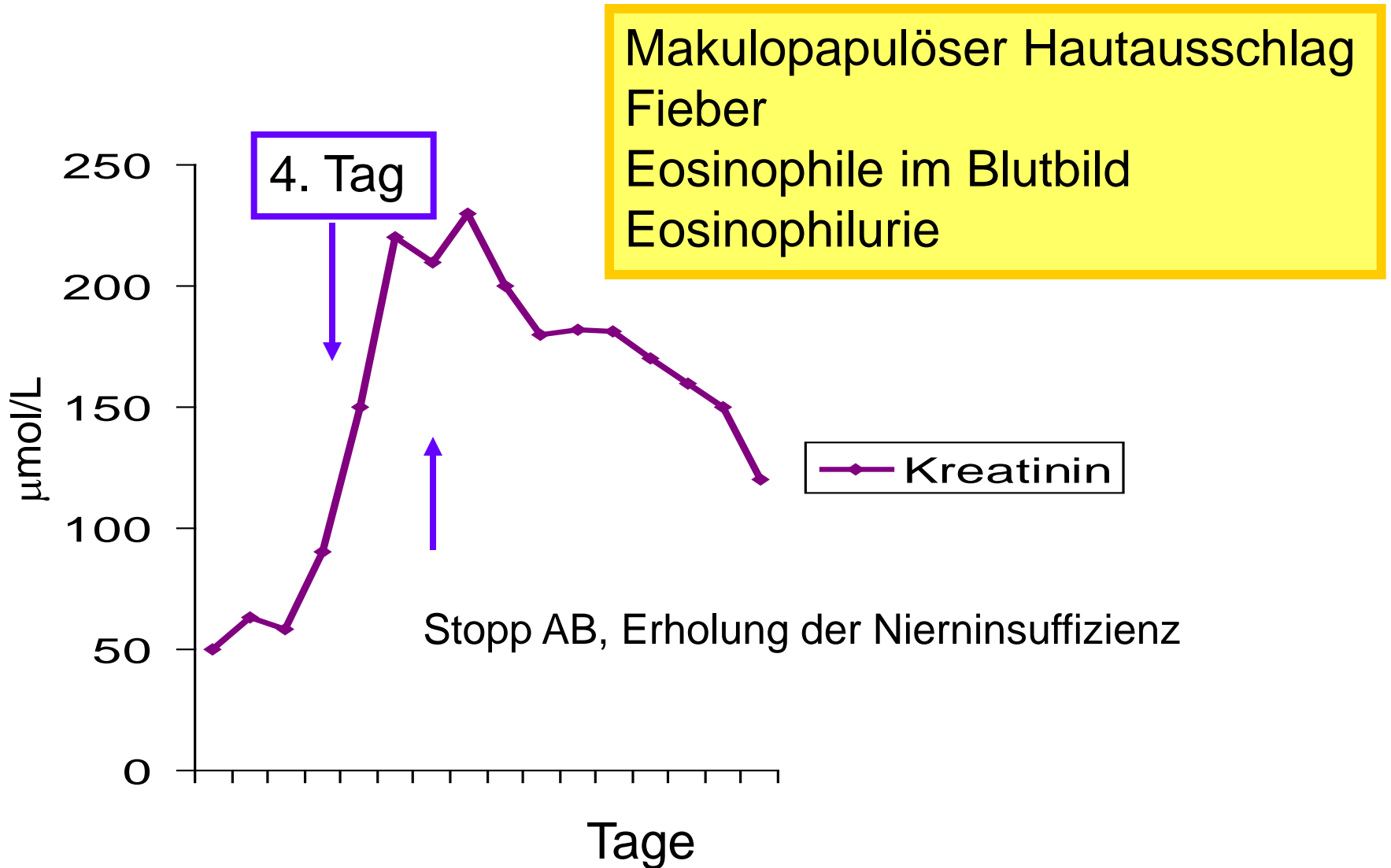


Table 2. Summary of Previously Reported Cases of Cephalosporin- or Vancomycin-Induced Acute Interstitial Nephritis

| Drug | Age (yrs)/ Sex | Onset | Fever | Rash | Eosinophil Count ^a | Eosinophiluria | Renal Biopsy | Dialysis | Resultant Renal Function |
|----------------------------|-------------------|---|-------|------|----------------------------------|----------------|-----------------|----------|--|
| Cefaclor ⁵ | 36/F | 8 days after 2-day course of cefaclor | No | No | WNL | No | Positive | No | S _{cr} normalized in 4 wks |
| Cefoperazone ¹¹ | 35/F | 12 days | No | No | 14.1% | No | Positive | Yes | S _{cr} normalized in 2 mo |
| Cefotetan ¹⁰ | 65/M | 16 days | Yes | Yes | 2% | No | Positive | Yes | S _{cr} did not normalize |
| Cefoxitin ⁹ | 64/M | 10 days | Yes | NR | WNL | Yes | ND | Yes | S _{cr} normalized in 17 days |
| Ceftriaxone ¹² | 5/F | 9 days | NR | No | NR | NR | Positive | Yes | S _{cr} normalized (time to recovery NR) |
| Cephalothin ⁶ | 59/M | 14 days | Yes | No | WNL | No | Positive | Yes | S _{cr} normalized in 4 wks |
| Cephapirin ⁷ | 75/M | 56 days | NR | NR | 21% | No | ND | No | S _{cr} normalized in 9 mo |
| Cephotaxime ⁸ | 65/M | 6 days | No | No | NR | NR | Positive | No | S _{cr} normalized in 20 days |
| Cephradine ¹³ | 23/F | 5 wks after 7-day course of cephradine | Yes | Yes | 20% | NR | Positive | No | S _{cr} normalized in 1 mo |
| Loracarbef ¹⁴ | 1.5/M | 6 days after 7–8 days of loracarbef | No | Yes | 3.7% | NR | Positive | Yes | Renal function did not recover |
| Vancomycin ¹⁵ | 28/M | 25 days | No | NR | NR | Yes | ND | No | Renal function recovered |
| Vancomycin ¹⁶ | 34/F | 8 days | Yes | No | WNL | No | ND | No | S _{cr} normalized in 15 days |
| Vancomycin ¹⁷ | 32/F | 7–16 days | Yes | Yes | 18% | Yes | ND | No | NR |
| Vancomycin ¹⁸ | 64/M | 33 days | Yes | Yes | 59% | Yes | + | Yes | S _{cr} normalized in ~3 mo |

WNL = within normal limits; S_{cr} = serum creatinine concentration; NR = not reported; ND = not done.

^aNormal range is 1–4%.

Medikamenten induzierte Hepatoxizität

- Häufigster Grund des akuten Leberversagens
- Selten: 1 in 10'000-bis 100'000
- Jedoch nur 20% mit akutem Leberversagen überleben mit supportiven Mitteln
 - Grossteil braucht Lebertransplantation
- Post-marketing Überwachung

Lebertoxizität

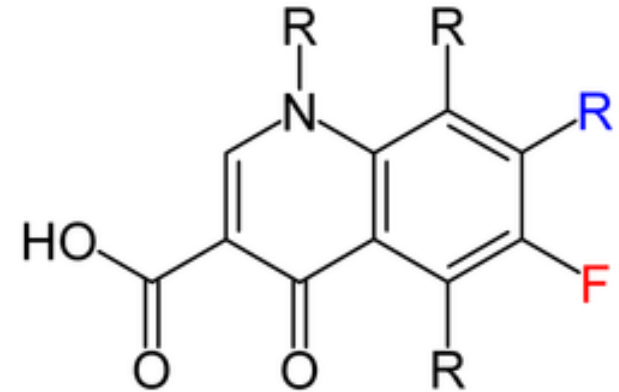
- Amoxicillin/Clavulansäure
 - 1. Stelle weltweit
 - Jedoch sehr häufig verschriebenes Antibiotika
 - Sehr gute Wirkung
 - Pneumonie
 - Weichteilinfektionen usw

| Hepatozelluläre | Cholestatisch | Gemischt | Toxizität |
|-------------------------|----------------------------|-------------------|-----------|
| ALT > 3 x ULN | AP > 2 x ULN ALT/AP < 2 | AP und ALT erhöht | |
| Rifampicin Isoniazid | Amoxicillin/Cl. | Cotrimoxazol | |

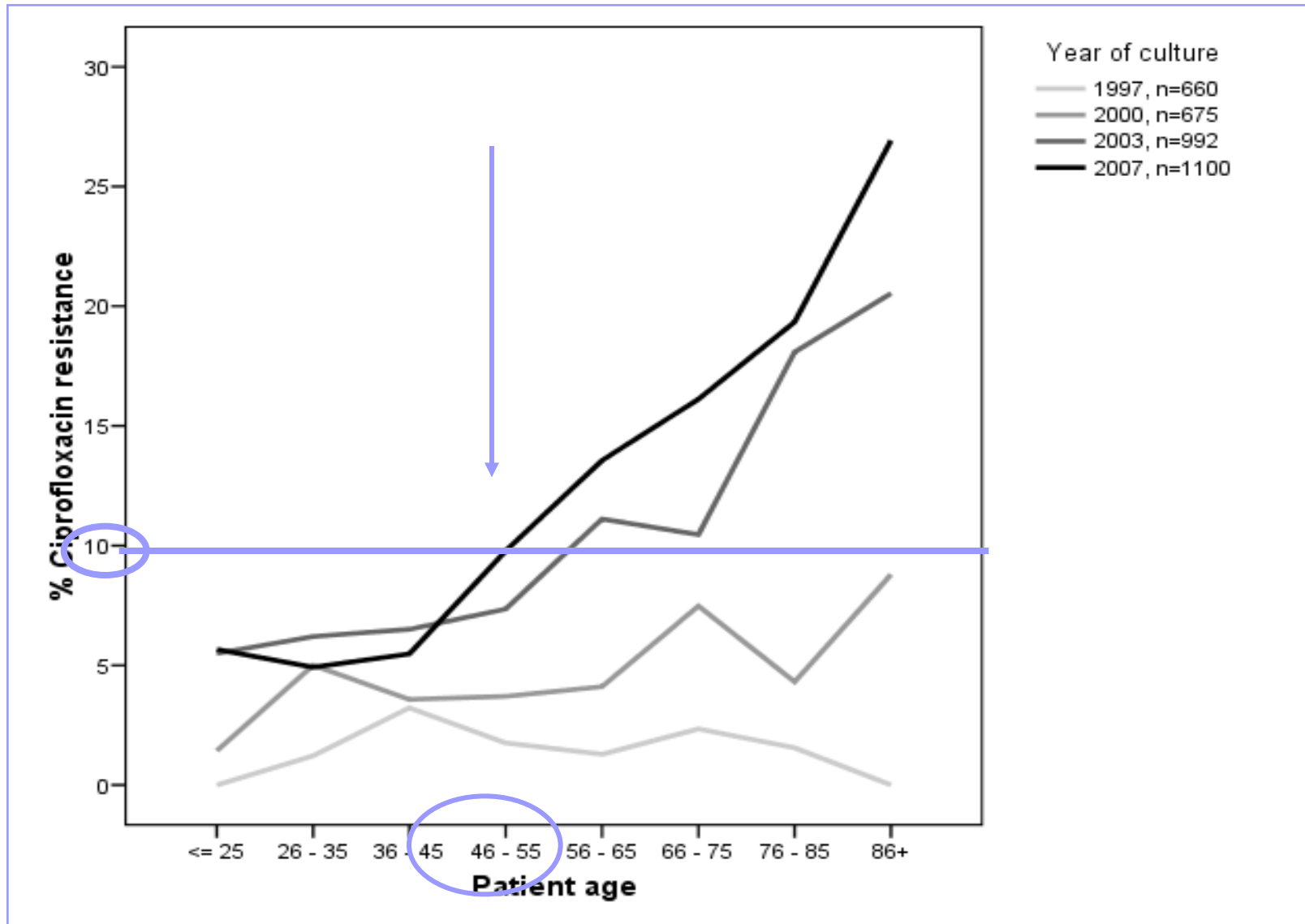
ULN= upper limit of norm

Chinolone?

 **Avalox[®] i.v.**



Ciproxinresistenzentwicklung Unispital Basel: Urin: Männer und Frauen



Chinolone

- **1986: Norfloxacin**
- **1987: Ciprofloxacin**
- 1991: Ofloxacin
- 1992: ~~Temafloxacin~~
- 1992: Enoxacin
- 1992: Lomefloxacin
- 1996: ~~Sparfloxacin~~
- **1996: Levofloxacin**
- 1997: ~~Grepafloxacin~~
- 1997: ~~Trovafloxacin~~
- **2000: Moxifloxacin**
- 2000: Gemifloxacin

QT- Verlängerung

Torsades de pointes

Plötzlicher Tod

Nephritis

Hepatitis

Eosinophile Pneumonie

Epilepsien

Phototoxizität

Interaktionen mit Vit.K Antagonisten

Phenprocoumon und Amoxicillin/Clavulanats. Interaktion

- 80 jähriger Patient antikoaguliert mit Phenprocoumon wegen chron. VHFL, stabil seit 2 Jahren
- In den Ferien in Holland:
 - Kolikartige Bauchschmerzen
 - Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure für 6 Tage
- Hospitalisation mit
 - GI Blutung
- Labor:
 - **Quick <5%; INR>5**

Antibiotika und Coumarinderivate z.B. Phenprocoumon

- Pharmo Record linkage System
 - Drug dispensing records von > 3 Mio Bewohnern in den Niederlande
 - 59 987 Patienten unter Coumarintherapie
 - 0.1 Blutung pro 100 Antibiotikadosen
- Relative Risiko
 - 3-5 x höher für
 - **Doxycyclin, Amoxicillin, Amox/Clav**, Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Azitromycin
- Holland
 - Absolut: 8-9 grosse Blutungen pro Jahr für Amoxicillin
 - 14 signifikante Blutungen bei Amoxicillin/Clavulansre.

Mechanismus? nicht ganz klar

- Abnahme der bakteriellen Besiedelung im Darm
 - Weniger Bakterien als Produzenten von Vit. K
- Direkte Wirkung?
- Metabolismus?

Konsequenz:

Daran denken!

INR, bzw. Quick eng kontrollieren

Coumarin anticoagulants and co-trimoxazole: avoid the combination rather than manage the interaction

Tom Schalekamp •

Johanna H. H. van Geest-Daalderop •

Mark H. H. Kramer •

Angelique T. M. van Holten-Verzantvoort •

Antonius de Boer

Eur J Clin Pharmacol 2007

Nach der Antibiotikagabe:

**Patienten verlängerte Zeit
nicht mehr im therapeutischen Bereich**

Hemorrhage During Warfarin Therapy Associated With Cotrimoxazole and Other Urinary Tract Anti-infective Agents

A Population-Based Study

Arch Intern Med 2010

Hadas D. Fischer, MD; David N. Juurlink, MD, PhD; Muhammad M. Mamdani, PharmD, MA, MPH; Alexander Kopp, BA; Andreas Laupacis, MD, MSc

Blutungsrisiko 4 x höher bei Cotrimoxazol

Nicht erhöht mit Amoxicillin, Ampicillin oder Norfloxacin

Zusammenfassung

- Nephrotoxizität/Ototoxizität bei Aminoglykosiden
- Neutropenien/Agranulozytosen > 2-3 Wochen
 - Beta-Lactamantibiotika(z. B. Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidime, Cefepim usw.)
 - Vancomycin
- Interstitielle Nephritis > 4 Tagen
- Lebertoxizität: ein paar Tage
- Interaktion mit Vit. K Antagonisten: Tage

Fazit

- Antibiotika
 - Richtige Indikation
 - Beurteilung, bzw. Diagnose?
 - Nur bei bakteriellen Infektionen
 - Adäquate Dosierung für die gestellte Diagnose