


Praxisrelevante Neben- und Wechselwirkungen von Antibiotika

Was sollten Arzt und Apotheker berücksichtigen?

Kassel, 12. November 2016 Claudia Wegener 2016




Top 10 Indikationsgruppen

Die zehn umsatzstärksten Indikationsgruppen machen mehr als die Hälfte der GKV-Gesamtausgaben aus.

Umsatz in Mio. Euro	%-Veränderung gg. Vj.	Absatz in Mio. PE	%-Veränderung gg. Vj.
Immunsuppressiva	3.014 +14,9	Renin-Angiotensin System	56 +2,3
Antineoplastika	3.003 +6,3	Analggetika	49 +2,4
Antidiabetika	2.372 +2,0	Beta-Blocker	40 +1,4
Analggetika	1.766 +0,4	Antibakterielle Arzneimittel (systemisch)	37 -8,3
Renin-Angiotensin System	1.721 -7,7	Antirheumatika (systemisch)	37 -1,6
Antiallergika, Asthmanmittel u. COPD	1.720 +1,2	Antacida, Antiflatulenta, Ulcustherapeutika	33 +3,3
Antivirale Mittel (systemisch)	1.711 +49,3	Antidiabetika	33 +0,5
Antithrombotika	1.510 +18,0	Testdiagnostika	26 +3,0
Immunstimulantien	1.280 -6,9	Schilddrüsentherapeutika	26 +4,0
Impfstoffe	1.092 +8,8	Antiallergika, Asthmanmittel u. COPD	26 +0,3

Quelle: IMS HEALTH PharmaScope® AVP Indikationsgruppen jeweils nach ATC-Code-Ebene 2 BAH „Der Arzneimittelmarkt in Deutschland“ 2014

Kassel, 12. November 2016 Claudia Wegener 2016



Top 10 Generika nach Indikationsgruppen

Umsatz in Mio. Euro	%-Veränderung gg. Vj.	Absatz in Mio. PE	%-Veränderung gg. Vj.
Analggetika	1.165 +6,7	Renin-Angiotensin System	49 +8,6
Renin-Angiotensin System	1.047 +10,4	Analggetika	43 +5,8
Antacida, Antiflatulenta, Ulcustherapeutika	776 +1,4	Beta-Blocker	39 +2,0
Antibakterielle Arzneimittel (systemisch)	624 -8,6	Antibakterielle Arzneimittel (systemisch)	34 -10,2
Beta-Blocker	610 +1,0	Antacida, Antiflatulenta, Ulcustherapeutika	32 -3,6
Antirheumatika (systemisch)	605 +1,9	Antirheumatika (systemisch)	31 -1,1
Psychoanalgetika exkl. Antidopista	517 +3,2	Diuretika	21 +1,4
Psycholeptika	505 +3,9	Psychoanalgetika exkl. Antidopista	20 +1,9
Antineoplastika	477 +2,4	Lipidregulation u. Antihypertensiva	19 +3,2
Lipidregulation u. Antihypertensiva	393 -1,2	Schilddrüsentherapeutika	19 +9,7

Quelle: IMS HEALTH PharmaScope® AVP Indikationsgruppen jeweils nach ATC-Code-Ebene 2 BAH „Der Arzneimittelmarkt in Deutschland“ 2014

Kassel, 12. November 2016 Claudia Wegener 2016




Rote-Hand-Brief 09/2012




- Einschränkung folgender Indikationen von **Levofloxacin** (sollte nur angewendet werden, wenn Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung eingesetzt werden, nicht indiziert sind):
 - akute bakterielle Sinusitis,
 - akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis,
 - ambulant erworbene Pneumonie,
 - komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen.
- Neue schwerwiegende Nebenwirkungen:
 - hypoglykämisches Koma,
 - ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, die zum Herzstillstand führen kann,
 - tödliche Fälle von akutem Lebersversagen,
 - benigne intrakranielle Hypertonie,
 - vorübergehender Sehverlust,
 - Pankreatitis,
 - Verschlimmerung der Symptome einer bestehenden Myasthenia gravis,
 - Bänder- und Muskelrisse,
 - Hörverlust.
- Ergänzende Warnhinweise zur Überwachung von Patienten und zur Vermeidung oder Minderung von einigen zuvor genannten Nebenwirkungen.


Kassel, 12. November 2016 Claudia Wegener 2016



Drug safety mail 07/2016

- Schwerwiegende Nebenwirkungen mit potentiell bleibenden Schäden, u. a.
 - Am Bewegungsapparat
 - Am peripheren und zentralen Nervensystem
 - Verlängerung der QT-Zeit
 - Bei akuter bakterieller Sinusitis, akuter bakterieller Exazerbation einer chronischen Bronchitis, unkomplizierten Harnwegsinfektionen nur bei fehlenden Alternativen
 - weiterhin positiv: Pneumonie, intraabdominelle Infektionen


Kassel, 12. November 2016 




Nebenwirkungen

Direkt durch den Arzneistoff bedingt:

- Allergie, Hautausschläge
- Photosensibilisierung
- Reizung der Schleimhäute
- ZNS-Wirkungen
- Herzrhythmusstörungen
- Toxizität
- Einfluß auf Knochen und Sehnen


Kassel, 12. November 2016 




Nebenwirkungen

Indirekt durch das Antibiotikum ausgelöst


- Durchfall
- Mykosen


Kassel, 12. November 2016 



Nebenwirkungen


- Art und Umfang abhängig von:
 - Applikationsort
 - Applikationsdauer
 - Applikationsart / systemischer Verfügbarkeit
 - Allgemeiner Gesundheitszustand des Patienten


Kassel, 12. November 2016 



Jarisch-Herxheimer-Reaktion


- Immunologische Reaktion des Organismus auf bakterielle Endotoxine, die durch massiven Bakterienzerfall bei Antibiotika-Therapie freigesetzt werden können
- Unterschiedlich stark in Abhängigkeit von Erreger und Antibiotikum, worst case: anaphylaktischer Schock
- Erreger: *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Neisseria meningitidis*, u. w.


Kassel, 12. November 2016 



Allergie

- Besonders häufig bei:
 - **Betalactam-Antibiotika** → CAVE: Kreuzallergie
 - **Sulfonamiden**
 - **Tetracyclinen**
 - **Fluorchinolonen**
- Sowohl als Sofort- als auch als Spätreaktion
- Spätreaktion oft erst nach Ende der Therapie → Zuordnung schwierig
- Hautausschlag:
 - Urtikaria-ähnlich → allergisch, sofort absetzen
 - Masern-ähnlich → nicht-allergisch, reversibel, Therapie fortführen


Kassel, 12. November 2016 



Hautausschläge

Einzelwirkstoffe nach höchster absoluter Anzahl von UAW-Meldungen	SMQ „anaphylaktische Reaktionen“**	Einzelwirkstoffe nach höchster absoluter Anzahl von UAW-Meldungen	SMQ „schwere Hautreaktionen“**
1	Moxifloxacin (481)	4	Cotrimoxazol (202)
11	Levofloxacin (109)	10	Amoxicillin (118)
21	Amoxicillin (61)	11	Ciprofloxacin (110)
25	Clindamycin (59)	18	Clindamycin (94)
28	Cefuroxim (574)	24	Moxifloxacin (70)
30	Ciprofloxacin (54)	25	Clarithromycin (64)
		28	Doxycyclin (62)
		33	Levofloxacin (53)

Tabelle: 35 Wirkstoffe mit der höchsten absoluten Anzahl von UAW-Meldungen zu den SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ bzw. „schwere Hautreaktionen“ in der UAW-Datenbank des BfArM für den Zeitraum von 1.1.1998 bis 31.12.2012
 SMQ: standardised MedDRA query
 Quelle: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit des BfArM, Ausgabe 4/2015
 * Kombination SMQ plus Algorithmus ** breite Suche

Kassel, 12. November 2016 



Photosensibilisierung

- Typisch für **Tetrazykline, Flurochinolone, Sulfonamide**
 - CAVE: Langzeittherapie bei Hauterkrankungen
- Häufigkeit¹: Cotrim > Ciprofloxacin > Ofloxacin > Norfloxacin > Tetracyclin > Minocyclin > Gentamicin > Nitrofurantoin
- Sofort oder verzögert, z. T. erst Wochen nach Absetzen
- Rötung (Erythem), Hyperpigmentierung, Onycholyse

¹ Schauder, S., Ippen, H., Photosensibilisat. In: Fudth, E., Schulz, K. H. (Hrsg). Manuale allergiologicum. Dunitz, München-Deisenhofen 1988, S. V, 15: 1-30.
 Moore, D. E., Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. Drug Saf 25 (2002) 345-347.
 Malone, P. M., Melville, M., DRUGDEX® Editorial Staff, Drug Photosensitivity, in: Kisco, R. K. (Ed), DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Micromedex 2008.

Kassel, 12. November 2016 



Herzrhythmusstörungen

QT-Zeit-Verlängerung mit Risiko für Torsade de pointes-Arrhythmie

- Makrolide
- Fluorchinolone
- Streptogramine (Dalfopristin/Quinupristin)
- Metronidazol

Erhöhtes Risiko bei vorbestehenden Elektrolytstörungen

Kassel, 12. November 2016

Claudia Wegener 2016



ZNS-Wirkungen

- Kopfschmerzen, Schwindel
- Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit / des Reaktionsvermögens
- Krampfanfälle
- Psychiatrische Reaktionen (Depression, Suizidalität, Angst, Alpträume)

→ Fluorchinolone, Metronidazol

Kassel, 12. November 2016

Claudia Wegener 2016



Blutbildveränderungen

- Neutropenie
- Thrombozytopenie
- Anstieg der Leberwerte

- Carbapeneme, Gentamicin i. v.,
- Clindamycin
- Linezolid
- Metronidazol
- Sulfonamide

Kassel, 12. November 2016

Claudia Wegener 2016




Knochen und Sehnen

- Verfärbung von Zahnschmelz
 - Tetracycline
- Knorpelschäden
 - Fluorchinolone
- Wachstumsverzögerung der Knochen
 - Tetracycline
- Sehnenreizungen / -zerstörung
 - Fluorchinolone

Kassel, 12. November 2016


Claudia Wegener 2016



Kollateralschäden

- Selektion von resistenten Mikroorganismen in der Normalflora
- Besiedlung und Infektion mit multiresistenten Erregern
- Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD)

Kassel, 12. November 2016 Claudia Wegener 2016



Durchfall

Ursachen:

- Abtötung anaerober Bakterien im Darm → verminderter Abbau von Kohlenhydraten
- Verstärkte intestinale Motilität
- Schleimhautreizungen


Häufigkeit:

- 12 - 25% der Arzneimittel-assoziierten Durchfälle

Prophylaxe:

- Probiotika, v. a. mit Lactobacillus-Stämmen

Kassel, 12. November 2016 Claudia Wegener 2016




Inzidenz AAD

Wirkstoff	Häufigkeit	Zeitspanne zwischen Einnahme und Auftreten von Symptomen
Clindamycin	49%	20 Tage
Cephalosporine	46%	8 Tage (Ceftriaxon)
Amoxicillin / Clavulansäure	29%	13 Tage
Ampicillin	25%	14 Tage
Penicilline	15%	Sofort (Amoxicillin) 1 Tag (Ampicillin / Sulbactam)
Erythromycin	14%	8 Tage
Tetracycline	10 – 25%	
Chinolone	5%	17 Tage (Ciprofloxacin)

Quelle: Morck, Strehl; unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Kassel, 12. November 2016 Claudia Wegener 2016




Durchfall

Therapie:


- Symptomatisch
 - Orale Rehydratationslösungen
 - Gerbstoffe (Tannalbin, Apfelpektin, Uzara)
 - NICHT: Motilitätshemmer (Loperamid, Racecadotril)
- Probiotika
 - Saccharomyces boulardii
 - Lactobacillen und Bifidobakterien
 - Escherichia coli


Kassel, 12. November 2016 Claudia Wegener 2016



Komplikation

- Clostridium difficile assoziierte Diarrhoe (CDAD)
 - 15 – 20% der Antibiotika-bedingten Durchfälle
 - Krampfartige Schmerzen im Unterbauch, Fieber
 - Hohe Ansteckungsgefahr
- Pseudomembranöse Kolitis
 - 10 – 20% der CDAD-Fälle
 - Gefahr: Toxisches Megacolon, Multiorganversagen
 - Therapie: Metronidazol, Vancomycin, Fidaxomicin


Kassel, 12. November 2016 




Toxizität

- Ototoxizität (Aminoglykoside)
 - Meist irreversibel (Schädigung von Gehör (Amikacin) und Gleichgewichtssinn (Streptomycin, Gentamicin))
- Nephrotoxizität (Aminoglykoside)
 - Oft reversibel
- Besonders empfindlich:
 - Neugeborene, eingeschränkte Nierenfunktion, Hochdosistherapie


→ Aminoglykoside, Glykopeptide


Kassel, 12. November 2016 



Wechselwirkungen

- Kontrazeptiva
- Komplexbildner – Antazida, Mineralien
- Enzyminduktoren / -inhibitoren
- Orale Antikoagulantien, Antidiabetika
- Lebendimpfungen
- Laxantien / Antidiarrhoika (Kohle)
- Arzneimittel mit gleichsinnigen Nebenwirkungen

Kassel, 12. November 2016 



Kontrazeptiva

Interaktion erwartet bei:

- Cephalosporinen, Penicillinen
- Lincosamiden
- Makroliden
- Tetrazyklinen
- Sulfonamiden / Trimethoprim
- Rifamycin

Kassel, 12. November 2016 



Kontrazeptiva

Ursachen:

- Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs, v. a. für Estrogen
- Verminderte Resorption bei Durchfall

Empfehlung:

- Zusätzliche Verhütung bis zum Ende des Zyklus und 7 – 14 Tage darüber hinaus
- Bei langfristiger Gabe: erste 3 Wochen des neuen Zyklus zusätzlich verhüten

Kassel, 12. November 2016

 Claudia Wegener 2016



Mehrwertige Kationen

Resorptionsverminderung durch:

- Milch / -produkte, Mineralwasser, angereicherte Fruchtsäfte
- Antazida
- Eisenpräparate
- Magnesiumpräparate

Relevant bei:

- Gyrasehemmern, Tetracyclinen

Kassel, 12. November 2016

 Claudia Wegener 2016



Enzyme

• CAVE:

- Enzymhemmung macht sich schnell bemerkbar, kann evtl. durch Dosissteigerung überwunden werden
- Enzyminduktion benötigt Zeit und ist dann länger anhaltend!

• Vorsicht bei:

- Antiepileptika, Antimykotika, HIV-Proteasehemmern

Kassel, 12. November 2016

 Claudia Wegener 2016




Wechselwirkungen

- Konkurrenz um renale Transporter (z. B. Betalactam-Antibiotika, Sulfonamide)
 - MTX → erhöhte Toxizität
 - Salicylate, Phenylbutazon, Probenecid → erhöhte Penicillinspiegel, Verlängerung HWZ
- Verminderter Abbau von Digoxin → verminderte Ausscheidung (Relevanz?)
- Senkung der Plasmaspiegel von Valproinsäure (Carbapeneme)


Kassel, 12. November 2016


 Claudia Wegener 2016



QT-Zeit-Verlängerung


- Antiarrhythmika
 - Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Chinidin, Sotalol
- Psychopharmaka
 - (Es)Citalopram, Haloperidol, Levomepromazin, Pimozid, Sulpirid, Thioridazin
- Vorsicht bei Calciumkanalblockern vom Diltiazem- und Verapamil-Typ

Kassel, 12. November 2016 



Laxantien / Antidiarrhoika

- Verminderte Resorption durch zu schnelle Darmpassage
- Verminderte Resorption durch Adsorption an Kohle / Pektin / Heilerde


Kassel, 12. November 2016 



Orale Antikoagulantien

- Veränderte Wirkung von Cumarinen durch
 - Enzymhemmung → verminderter Metabolismus
 - Beeinflussung des Leberstoffwechsels
 - den Infekt selbst

→ Fosfomycin, Tetrazykline, Fluorchinolone, Sulfonamide

Kassel, 12. November 2016 



Sicherheit durch Zusammenarbeit

Medikationsplan für: Erika-Annemarie Maxdata-Demonstration geb. am: 19.10.1964

Seite 1 von 1
ausgedruckt von: Apotheke Winfried Wagenmüller
 Hauptstraße 55, 99900 Furth vor dem Wald
 Tel.: 036765-12345678
 Wagenmueller.apotheke@medizin-netz.de
 Gewicht: 125 kg
 schwanger, stillend
 Allergien: Katzenhaare
 ausgedruckt am: 13.12.2013

Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form	Mo	Mi	Ab	zN	Einheit	Hinweise	Grund
Kombi-Präp.	VOCAD08HCT		Tabl.	1-0				Stück	nach der Mahlzeit	erhöhte Blutfette
Mometason-17-(2-...)	Nasonex 50 µg/Sprüh	50 µg	Spray	1	1	1		Hub	kompletter Spüstoß	Haltenzündung
Theophyllin	Tromphyllin retard 600	600 mg	Tabl.	1/2	0,5	1/2		Stück	vor dem Essen mit viel Wasser	Vorsicht auf Longenirritation
Calciumcarbonat	Calcium Sandoz D...	1000 mg	Tabl.	1/4	0,25	1/4		Stück	in 1 Glas Wasser lösen	Osteoporose
Sumatriptan	Sumatriptan 50 mg	50 mg	Tabl.	1-0-1-0-1-1				Stück	bitte an die Zehen halten	Migränaprophylaxe
Bupropion-Lysin	Bupropion-Lysin 150 mg	150 mg	Tabl.	1-0-1-0-1-1				Stück	bitte an die Zehen halten	Migränaprophylaxe
Hautsalbe (Polidocanol-600-Zinkoxid)	Polidocanol-600-Zinkoxid	5%		2x				mal täglich auf Handflächen (mo. & ab. nach Händewaschen)		schuppiges Exanthem

Selbstmedikation

Azelenidol	Omilon-A Orabase	1 mg/g	Salbe	1	1	1	1	1	1	in Brasilien erworben	Mundbläschen
Diphenhydramin-HCl		50 µg	Tabl.	0	0	0	1	1	1	bei Bedarf	schw. Nachtruhe
Magnesium	Magnesium AAA...	500 mg	Granu.					immer möglich	Beutel	gleich nach dem Aufwaschen	Muskelschmerzen
Ein-neuer-Wirkstoff		10 mg	Pulver	1/				Woche	EL	nur nach Rücksprache	Kopfschmerzen

Wichtige Angaben
 Bitte messen Sie Ihren Blutdruck täglich!
 Nüchtern! Datum: 24.02.2014.
 Bei Rissen in der Hornhaut bitte Desinfektion auftragen.

DE-06-NEUER 2.0 vom 10.12.2013 **Technischer Fall - rund um Uhr die erreichbar**

Kassel, 12. November 2016 