

Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Sicherheit und Verträglichkeit

Zusammenfassung

Dies ist das vierte Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Die Sicherheit und Verträglichkeit von antimikrobiellen Wirkstoffen werden in diesem Kapitel diskutiert. Toxische, allergische und biologische Wirkungen können auf der Basis ihrer Pathogenese unterschieden werden. Die Frage nach Unterschieden in der Verträglichkeit verschiedener Antibiotika ist von besonderer Bedeutung. Sie kann jedoch häufig nicht mit der gewünschten Genauigkeit beantwortet werden, weil die verfügbaren Daten limitiert sind. Für eine Bewertung seltener Nebenwirkungen müssen die Ergebnisse aus der Überwachung nach der Zulassung herangezogen werden.

Einleitung

Bei etwa 10% der behandelten Patienten muss mit unerwünschten Wirkungen gerechnet werden. Dies gilt für die meisten parenteral gegebenen Antibiotika. In einigen Fällen liegt die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch höher. Von besonderer Bedeutung ist die Frage nach Unterschieden in der Verträglichkeit der verfügbaren Präparate – sie kann allerdings meist wegen fehlender oder unzureichender Studien nicht mit der gewünschten Genauigkeit beantwortet werden. Es ist nicht gerechtfertigt, die Ergebnisse aus verschiedenen klinischen Studien direkt miteinander zu vergleichen, um Unterschiede in der Verträglichkeit von Arzneistoffen zu bewerten.

Trotz weitgehender Standardisierung der klinischen Prüfung stellen nur Daten aus Vergleichsstudien, vorzugsweise Doppelblindstudien, eine zuverlässige Quelle für direkte Vergleiche zwischen verschiedenen Arzneimitteln dar. Dies gilt für die unerwünschten Effekte ebenso wie für die erwünschten Wirkungen. Die Anzahl der in klinischen Vergleichsstudien eingeschlossenen Patienten reicht nicht aus, um Aussagen über seltene unerwünschte Wirkungen machen zu können. Daher müssen weitere Auswertungen der Gesamtdaten aus mehreren klinischen Studien oder sogar die Erfahrungen aus der „postmarketing surveillance“ herangezogen werden. Die Limitierungen solcher Daten sollten jedoch stets berücksichtigt werden.

Ralf Stahlmann¹
Hartmut Lode²

1 Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland

2 Research Center Charottenburg, Berlin, Deutschland

Generell gilt, dass sich die unerwünschten Wirkungen der meisten parenteral verabreichten Antiinfektiva überwiegend an drei Organsystemen manifestieren:

- Gastrointestinaltrakt (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe),
- Haut (z.B. Exantheme, Urtikaria, Phototoxizität) und
- ZNS (z.B. Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen).

Wesentliche Unterschiede bestehen im Schweregrad und der Häufigkeit einer bestimmten unerwünschten Wirkung. Nach der Pathogenese der unerwünschten Wirkungen lassen sich toxische, allergische und biologische Wirkungen unterscheiden. In manchen Fällen kann nicht eindeutig festgestellt werden, ob z.B. Störungen des Magen-Darm-Trakts durch direkte Wirkungen auf die entsprechenden Organe hervorgerufen wurden oder ob die Veränderungen durch eine Beeinflussung der bakteriellen Flora verursacht sind.

Grundsätzlich ist zu bedenken, dass jede Gabe einer antimikrobiell wirksamen Substanz die körpereigene Flora beeinflusst. Bei jeder antibakteriellen Therapie müssen daher die biologischen Nebenwirkungen der Substanzen in der Nutzen/Risiko-Abwägung mit berücksichtigt werden. Art und Ausmaß der Veränderungen werden wesentlich durch die antibakterielle Wirkung und durch die pharmakokinetischen Eigenschaften des Antibiotikums geprägt. Die Antibiotika-assoziierte Kolitis wird durch toxinbildende Stämme von *Clostridium difficile* ausgelöst. Diese schwerwiegende unerwünschte Wirkung tritt zunehmend häufig auf und wird offensichtlich häufig übersehen. Nach einer Schätzung bleiben pro Jahr in Europa bei etwa 40.000 hospitalisierten Patienten auf Grund des fehlenden klinischen Verdachts sowie einer suboptimalen Diagnostik *Clostridium-difficile*-Infektionen unentdeckt [1].

Die folgenden Definitionen werden bei der Angabe der Häufigkeiten von unerwünschten Wirkungen benutzt: „sehr häufig“, wenn mit der unerwünschten Wirkung bei mehr als 10% der Patienten zu rechnen ist, ein Auftreten zwischen >1% und 10% wird als „häufig“ bezeichnet, zwischen >0,1% und 1% als „gelegentlich“. Eine unerwünschte Wirkung wird als „selten“ klassifiziert bei einer Häufigkeit zwischen >0,01% und 0,1%, tritt sie bei weniger einem Patienten pro 10.000 auf, gilt sie als „sehr selten“.

Arzneistoffspezifische Nebenwirkungen

Beta-Lactam-Antibiotika

Die parenteral verabreichten Beta-Lactam-Antibiotika sind im Allgemeinen gut verträglich. Die Nebenwirkungen sind in der Regel leicht und vorübergehend und erfordern nur selten einen vorzeitigen Therapieabbruch. Bei etwa 1–2% der Patienten können Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von morbilliformen oder skarlatiniformen Exanthen auftreten. Selten (in 0,5–1%) kommt es zu Gesichts-, Zungen- oder Glottisschwellungen (z.B. Quincke-Ödem). Sehr selten sind eine Pneumonitis bzw. interstitielle Pneumonie oder eine interstitielle Nephritis. Selten kann es zu schweren akuten allergischen Reaktionen (Anaphylaxie bis hin zum lebensbedrohlichen Schock) kommen, die bereits durch niedrige Einzeldosen ausgelöst werden können und im Allgemeinen bis zu 30 Minuten nach der Applikation auftreten können. Solche Reaktionen sind nach Penicillinen häufiger als nach anderen Beta-Lactam-Antibiotika. Patienten sind nach Applikation eines Beta-Lactam-Antibiotikums für etwa 30 Minuten zu beobachten, um eine eventuell auftretende allergische Reaktion zu erkennen.

Kreuzallergische Reaktionen zwischen Penicillinen und Cephalosporinen sind eher selten. Aztreonam ist ein Beta-Lactam-Antibiotikum, das auch bei Patienten angewandt werden kann, die nach Penicillinen und anderen Beta-Lactamen Hautausschläge oder andere Arten akuter Überempfindlichkeitsreaktionen entwickelt haben, weil Kreuzallergien nach den bisherigen Erfahrungen sehr selten sind. Bei einigen Patienten wurden bei Behandlung mit Aztreonam Allergien beobachtet, die jedoch wahrscheinlich eher mit der Struktur der Seitenkette als mit dem Beta-Lactam-Ring zusammenhängen. Da die Seitenkette identisch ist mit der entsprechenden Struktur im Ceftazidim, sollte bei einer allergischen Reaktion gegen Ceftazidim das Monobactam Aztreonam nicht verabreicht werden und umgekehrt [2], [3].

Auswirkungen auf das Blutbild sind allergischer oder toxischer Art. Sie manifestieren sich gelegentlich in Form einer Thrombozytopenie und/oder Eosinophilie. Insbesondere bei der Langzeitanwendung sind in regelmäßigen Abständen Blutbildkontrollen angezeigt, da es zu Leukopenie und Neutropenie kommen kann. Die Veränderun-

gen sind im Allgemeinen innerhalb einiger Tage nach Absetzen des Antibiotikums reversibel.

Gastrointestinale Unverträglichkeitserscheinungen in Form von Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Meteorismus oder weichen Stühlen werden bei der Therapie mit Beta-Lactam-Antibiotika häufig beobachtet. Diarrhöen (mehr als 3 Entleerungen eines ungeformten Stuhls pro Tag) kommen bei 2–10% der Patienten vor.

Bei der Infusion von Ceftobiprol waren die gastrointestinalen Störungen, wie Übelkeit und Erbrechen, abhängig von der Infusionsdauer. Einige Patienten berichteten während der klinischen Prüfung der Substanz über Geschmacksstörungen [4].

Reversible, mäßig ausgeprägte Veränderungen von Leberfunktionsparametern (z.B. Transaminasen, alkalische Phosphatase) kommen bei bis zu 10% der Patienten vor. In Einzelfällen wurde eine vorübergehende cholestatische Hepatitis beobachtet. Das Risiko ist bei höherem Lebensalter und längerer Anwendung erhöht. Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei älteren Patienten (>65 Jahre) nur unter Kontrolle der Leberfunktion angewandt werden.

Detaillierte Kenntnisse liegen mittlerweile zum Mechanismus der Flucloxacillin-verursachten Leberschäden vor. Die Häufigkeit lag bei etwa 1 von 12.000 Patienten, die das Medikament erstmalig erhielten. In vitro konnte gezeigt werden, dass der 5'-Hydroxymethyl-Metabolit – im Gegensatz zum Flucloxacillin selbst – auf biliäre Epithelzellen toxischer wirkt als auf Hepatozyten. Eine sehr deutliche Assoziation besteht auch mit dem HLA-Allel B*5701, woraus abgeleitet werden kann, dass eine fehlerhafte T-Zell-Aktivität im pathogenetischen Geschehen ebenfalls mitverantwortlich ist. Die Odds Ratio lag hier bei einem Wert von etwa 80 [5].

Eine hochdosierte, intravenöse Therapie mit Amoxicillin kann zur Kristallurie und Nierenversagen führen. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr und eine Alkalisierung des Urins können das Auskristallisieren des Antibiotikums verhindern [6].

Unter Ceftriaxon-Therapie wurden in seltenen Fällen Verschattungen im Sonogramm der Gallenblase beobachtet, welche nach Absetzen oder nach Beendigung der Therapie wieder verschwanden (sog. transitorische biliäre Pseudolithiasis).

Bei bestimmten Risikokonstellationen (Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie, bei einer Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke, z.B. bei Meningitis) und bei Gabe von Beta-Lactam-Antibiotika in sehr hohen Dosierungen kann es zu Krampfanfällen kommen. Das krampfauslösende Potenzial der neueren Carbapeneme ist geringer als das von Imipenem/Cilastatin, wie sich tierexperimentell zeigen lässt. Meropenem ist daher im Gegensatz zu Imipenem/Cilastatin auch zur Therapie der Meningitis zugelassen [7].

Bei Gabe von Meropenem oder anderen Carbapenemen zusammen mit Valproinsäure sind die Plasmakonzentrationen des Antiepileptikums deutlich reduziert und es kann zu Krampfanfällen kommen. Valproinsäure wird überwiegend durch Glukuronidierung verstoffwechselt.

Der Metabolit wird anschließend teilweise aber auch wieder hydrolytisch gespalten. Offenbar hemmen die Carbapeneme die Hydrolyse des Glukuronids und dadurch liegt weniger freie Valproinsäure im Plasma vor. Die Serumspiegel von Valproinsäure müssen daher kontrolliert und die Dosierung eventuell angepasst werden, wenn ein Carbapenem gleichzeitig verabreicht wird [8].

Langfristige und wiederholte Anwendung von Beta-Lactam-Antibiotika (insbesondere solche mit breitem antibakteriellem Spektrum) kann zu einer Superinfektion oder Kolonisation mit resistenten, potentiell pathogenen Erregern wie *Clostridium difficile* oder Sprosspilzen (z.B. Mundsoor, Vulvovaginitis) führen.

Fluorchinolone

Während der Behandlung mit Fluorchinolonen (z.B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) treten unerwünschte Wirkungen bei etwa 4–10% der behandelten Patienten auf [9], [10].

Am häufigsten manifestieren sich die unerwünschten Wirkungen am Magen-Darm-Trakt oder als ZNS-Reaktion (z.B. Schlaflosigkeit, Benommenheit, selten auch psychotische Reaktionen und Krampfanfälle). Unter den Hautreaktionen hat besonders das phototoxische Potenzial der Fluorchinolone Beachtung gefunden. Bei einer Fluorchinolon-Therapie sollte eine direkte Exposition mit UV-Licht vermieden werden; das phototoxische Potenzial der drei Chinolone, die parenteral verabreicht werden können, ist relativ gering. Kardiotoxische Effekte wurden zunächst im Tierversuch nach Gabe von heute nicht mehr üblichen Fluorchinolonen wie z.B. Sparfloxacin beobachtet. Geringfügige Veränderungen der QTc-Zeit können auch beim Menschen auftreten. Fluorchinolone dürfen nicht mit anderen arrhythmogenen Arzneimitteln kombiniert werden. Auch bei Patienten mit Long-QT-Syndrom, unkorrigierten Elektrolytstörungen (Hypokaliämie und Hypomagnesiämie), sowie Herzerkrankungen, wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie sollen Chinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden [11].

Fluorchinolone gelten als kontraindiziert bei Kindern, Jugendlichen und Schwangeren – die klinische Relevanz der Fluorchinolon-typischen toxischen Wirkungen auf den unreifen Gelenkknorpel ist allerdings umstritten. Ciprofloxacin kann zur Behandlung von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden, wenn dies als notwendig angesehen wird. Bei jugendlichen Mukoviszidose-Patienten mit *Pseudomonas*-verursachten bronchopulmonalen Infektionen wird es seit langem angewandt, wobei Gelenkbeschwerden nicht gehäuft aufgetreten sind. Darüber hinaus ist es bei dieser Altersgruppe bei komplizierten Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis sowie nach Inhalation von Milzbrandregenern zur postexpositionellen Prophylaxe und Therapie zugelassen.

Entzündungen oder Rupturen der Achilles-Sehne können als seltene unerwünschte Wirkungen nach jedem Fluorchinolon auftreten. Diese unerwünschte Wirkung tritt häufiger auf bei Personen über 60 Jahren, jedoch sind

durchaus auch jüngere Patienten betroffen. Bereits seit 2008 wird in den USA auf diese Nebenwirkung durch ein „Black Box Warning“ hingewiesen [12].

Im Jahr 2013 wurde von der US-amerikanischen Behörde FDA auf das Risiko einer peripheren Neuropathie durch Chinolone hingewiesen. Sie können bereits bei kurzer Therapiedauer auftreten und irreversibel sein. Nach den europäischen „Informationen für Fachkreise“ soll die Behandlung mit einem Chinolon sofort abgebrochen werden, wenn die Patienten Symptome wie Schmerz, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche entwickeln.

In sehr seltenen Fällen wurden im Zusammenhang mit der Gabe von Fluorchinolonen Fälle von Hepatitis bis hin zum Leberversagen beobachtet.

In einer Studie wurde 2013 eine deutliche Assoziation zwischen der Behandlung mit einem Chinolon und einer Netzhautablösung festgestellt. In weiteren, aktuelleren Arbeiten wurde ein entsprechender Zusammenhang jedoch nicht bestätigt [13].

Unter den derzeit zur parenteralen Therapie verfügbaren Fluorchinolonen hemmt vor allem Ciprofloxacin das Cytochrom P450-1A2. Dadurch ist der Abbau von Theophyllin und Coffein verzögert, aber auch der Metabolismus anderer Arzneistoffe, z.B. Clozapin, kann in klinisch relevantem Ausmaß inhibiert werden [14].

Die EMA hat aufgrund der z.T. schwerwiegenden Nebenwirkungen ein Verfahren zur Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Fluorchinolonen eingeleitet (siehe Kapitel 1 [15]).

Makrolide, Azalide

Neben Erythromycin stehen auch Clarithromycin und Azithromycin zur parenteralen Therapie zur Verfügung. Aufgrund der abweichenden Grundstruktur wird Azithromycin auch als „Azalid“ bezeichnet. Makrolide/Azalide führen häufig zu lokalen Unverträglichkeitsreaktionen an der Infusionsstelle.

Abgesehen von den lokalen Unverträglichkeitsreaktionen, bestehen die häufigsten unerwünschten Wirkungen dieser Antibiotika – auch bei einer parenteralen Therapie – in gastrointestinalen Störungen. Die Reaktionen des Magen-Darm-Trakts werden überwiegend durch direkte Stimulierung der glatten Muskulatur hervorgerufen, denn die Makrolide/Azalide wirken Motilin-agonistisch. Die neueren Derivate des Erythromycins (Clarithromycin, Azithromycin) sind besser magenverträglich als das klassische Makrolid-Antibiotikum [16].

Makrolide können allergische Reaktionen hervorrufen. Solche Reaktionen sind deutlich seltener als nach der Gabe von Penicillinen oder anderen Beta-Lactam-Antibiotika. Nach hohen Dosen von Erythromycin (intravenöse Gabe!) sind reversible Fälle von Hörverlust beschrieben worden. Auch kardiotoxische Wirkungen können nach Makroliden auftreten. Sie bewirken eine QTc-Verlängerung und es besteht die Möglichkeit von schwerwiegenden Arrhythmien (Torsades de pointes) [17].

Interaktionen zwischen Erythromycin/Clarithromycin und zahlreichen anderen Pharmaka, die durch Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen (z.B. CYP3A) metabolisiert werden, sind seit langem bekannt. Der Phase-I-Metabolismus von Carbamazepin, Glukocortikoiden, Terfenadin, Theophyllin, Ciclosporin und vielen anderen Arzneistoffen wird durch Makrolide gehemmt. Insbesondere bei Substanzen, die zu einer QTc-Verlängerung führen können (z.B. Terfenadin, Pimozid), besteht bei kombinierter Gabe ein erhöhtes Risiko für Torsades de pointes. Aufgrund der bisherigen Erfahrungen ist durch das Azalid Azithromycin eine derartige Hemmung der metabolisierenden Enzyme nicht zu erwarten. Fallberichte über Interaktionen mit Digitalisglykosiden liegen für alle Makrolide/Azalide vor – sie werden offenbar über andere Mechanismen verursacht [18].

Glykopeptide

Es stehen fünf Glykopeptide zur Verfügung. Innerhalb der Gruppe können die Lipoglykopeptide (Telavancin, Dalbavancin, Oritavancin) von den klassischen Antibiotika dieser Gruppe (Vancomycin, Teicoplanin) abgegrenzt werden. Sie unterscheiden sich wesentlich hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften, Dosierungen und Indikationen. Daher bestehen auch deutliche Unterschiede im Verträglichkeitsprofil.

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei einer Therapie mit allen Glykopeptiden auftreten [19].

Bei rascher Infusion von Vancomycin kann es durch Freisetzung von Mediatoren zu Hautrötung am Oberkörper (Red-Neck- bzw. Red-Man-Syndrom), zu Schmerzen und Krämpfen der Brust- und Rückenmuskulatur kommen. Derartige Reaktionen treten unter Teicoplanin praktisch nicht auf [19]. Die Infusionsdauer für Vancomycin soll daher mindestens 60 Minuten betragen, (empfohlene Infusionsdauer für Telavancin 60 Minuten, Teicoplanin und Dalbavancin 30 Minuten, Oritavancin 3 Stunden).

Während der Therapie mit Glykopeptiden können gastrointestinale Störungen wie z.B. Übelkeit und Erbrechen auftreten. Nach Gabe von Vancomycin kann es zum Nierenversagen kommen. Das Risiko für nephrotoxische Reaktionen nimmt mit höheren Dosierungen und bei gleichzeitiger Gabe anderer Substanzen mit nephrotoxischem Potenzial zu [20], [21], [22]; siehe auch Kapitel 3 [23]. Renale Nebenwirkungen waren in klinischen Studien nach Telavancin häufiger als nach Vancomycin. Selten wurde eine vorübergehende oder bleibende Verschlechterung des Hörvermögens berichtet [24].

Blutbildstörungen sind nach Glykopeptiden selten (vorübergehende Neutropenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie). Bei Gabe von Glykopeptiden kann es zu Schmerzen an der Injektionsstelle kommen (Thrombophlebitis).

Daptomycin

Die Verträglichkeit von Daptomycin war während der klinischen Prüfung ähnlich gut wie die der Vergleichssubstanzen [25]. Am häufigsten kam es zu Obstipation

(6,2%), Übelkeit (5,8%), Reaktionen an der Injektionsstelle (5,8%) und Kopfschmerzen (5,4%). Daptomycin kann Reaktionen der quergestreiften Muskulatur verursachen [26], [27]. Bei einer Dosierung von 3 mg/kg KG alle 12 Stunden wurden in einer frühen Phase-I-Studie häufig reversible Erhöhungen der CPK-Werte (Kreatinphosphokinase) beobachtet. Bei der einmal täglichen Gabe treten entsprechende Wirkungen seltener auf. Daneben können auch erhöhte Transaminasen-Werte bei den Patienten vorkommen, die ebenfalls im Zusammenhang mit den Wirkungen auf die Skelettmuskulatur gesehen werden. Eine regelmäßige Überwachung der Patienten auf Anzeichen einer Myopathie und eine Kontrolle der CPK-Werte einmal pro Woche wird bei einer Therapie mit Daptomycin allgemein empfohlen [28].

Aufgrund der überwiegend renalen Elimination von Daptomycin muss bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die renale Filtration vermindern (nicht-steroidale Antirheumatika, COX-2-Hemmer), mit erhöhten Plasmaspiegeln von Daptomycin gerechnet werden. Eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die eine Myopathie auslösen können, sollte möglichst während der Therapie mit Daptomycin ausgesetzt werden, da in einigen Fällen deutlich erhöhte CPK-Werte beobachtet wurden und Einzelfälle von Rhabdomyolyse aufgetreten sind [29]. Ist eine gleichzeitige Anwendung nicht zu vermeiden, sollten häufiger als einmal pro Woche die CPK-Werte kontrolliert werden und eine sorgfältige Überwachung der Patienten erfolgen.

Aminoglykoside

Die therapeutische Breite der Aminoglykoside ist gering. Alle Antibiotika dieser Gruppe sind potenziell nephrotoxisch und ototoxisch. Außerdem können sie die neuromuskuläre Übertragung stören und sind deshalb bei Myasthenia gravis kontraindiziert [30], [31].

Aminoglykoside schädigen die Haarzellen des Innenohrs und die Zellen im proximalen Tubulus der Niere. Die Antibiotika werden aktiv über Megalin/Cubilin in diese Zellen transportiert. Sie reichern sich in den Tubuluszellen an und führen nach einiger Zeit zur Apoptose und Nekrose der Zellen. Deshalb nimmt das Risiko für toxische Schäden deutlich zu, wenn die Therapie länger als 8 Tage dauert oder wenn der Patient in einem Zeitraum von 6 Wochen vor Beginn der Therapie schon einmal mit einem Aminoglykosid behandelt wurde [32].

Bei Gabe der gesamten Tagesdosis in einer Kurzinfusion ist die Oto- und Nephrotoxizität tendenziell geringer als bei dreimal täglicher Gabe. Da diese Applikationsweise (Einmal-täglich-Dosierung) auch unter den Aspekten der antibakteriellen Wirkung günstiger erscheint, hat sich dieses Dosierungskonzept durchgesetzt [30], [33].

Zu Vestibularisschäden (Schwindel, Nystagmus) und Cochleaschäden kommt es besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion oder bei hoher Dosierung. Initial besteht ein Hörverlust der hohen Frequenzen [31].

Allergische Reaktionen auf Aminoglykoside sind selten [30].

Oxazolidinone (Linezolid, Tedizolid)

Linezolid ist das erste in der Humanmedizin verwendbare Oxazolidinon. Während der klinischen Prüfung war es ähnlich gut verträglich wie die vergleichend untersuchten Antiinfektiva. Gastrointestinale Störungen, z.B. Erbrechen und leichte ZNS-Reaktionen, standen im Vordergrund. Bei längerer Behandlungsdauer (>2 Wochen) wurden unter Linezolid Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie) gesehen. Wöchentliche Blutbildkontrollen sind daher bei einer Behandlung mit Linezolid generell angezeigt.

Periphere Neuropathie und/oder Optikus-Neuropathie, sehr selten progredient bis zum Verlust des Sehvermögens, wurden bei Patienten unter Behandlung mit Linezolid berichtet. Diese Berichte betrafen überwiegend Patienten, die über einen längeren Zeitraum als die maximal empfohlene Dauer von 28 Tagen behandelt wurden. Auch Fälle von Laktatazidose traten bei längerfristiger Behandlung auf [34], [35], [36].

Linezolid ist ein Hemmstoff der Monoaminoxidase. Entsprechende Interaktionen mit gleichzeitig gegebenen adrenerg oder serotonerg wirksamen Medikamenten können daher auftreten. Dies kann bedeutsam sein bei gleichzeitiger Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und anderen Arzneimitteln, wie trizyklischen Antidepressiva, Serotonin-5-HT₁-Rezeptoragonisten (Triptane), direkt oder indirekt wirkenden Sympathomimetika (einschließlich adrenerger Bronchodilatoren, Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin), vasopressorischen Mitteln (z.B. Epinephrin, Norepinephrin), dopaminergen Mitteln (z.B. Dopamin, Dobutamin) sowie Pethidin oder Buspiron. Bei entsprechender Komedikation sollte Linezolid nicht angewandt werden [37], [38].

Seit 2015 ist mit Tedizolid ein zweites Oxazolidinon im Handel. Es ist derzeit nur bei Haut- und Weichgewebeinfektionen zugelassen. Die Therapiedauer ist auf 6 Tage begrenzt. In den klinischen Studien war Tedizolid eindeutig besser verträglich als Linezolid. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren gastrointestinale Störungen [39]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in diesen Studien deutlich geringere Dosierungen von Tedizolid (200 mg vs. 1.200 mg pro Tag) über einen kürzeren Zeitraum verabreicht wurden (6 Tage vs. 10 Tage). Mit myelosuppressiven Wirkungen ist erst bei längerer Behandlung bzw. höherer Dosierung zu rechnen.

Lincosamide (Clindamycin)

Die häufigste unerwünschte Wirkung bei einer Behandlung mit Clindamycin ist eine Diarrhoe durch Beeinträchtigung der physiologischen Darmflora (5–20%). Nach Clindamycin-Therapie kann eine schwere pseudomembranöse Enterokolitis durch Selektion von *Clostridium difficile* auftreten [40]. Gelegentlich steigen unter Clindamycin

die Bilirubin- und Leberenzymwerte im Blut. Überempfindlichkeitsreaktionen sind relativ selten, hämatologische Störungen wie Thrombozytopenie, Leukopenie u.a. werden vor allem unter längerer Therapie mit Clindamycin beobachtet [17].

Metronidazol

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen bei einer Behandlung mit Metronidazol sind gastrointestinale Störungen, die sich in Form von bitterem Aufstoßen, metallischem Geschmack und Übelkeit äußern können. Diarrhoen treten selten auf [41]. Mögliche neurologische Störungen können Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxien, Parästhesien sein. Bei hoher Dosierung und Langzeitbehandlung können reversible periphere Neuropathien auftreten. Fälle von aseptischer Meningitis sind im Zusammenhang mit einer Metronidazol-Therapie bekannt geworden [42]. Möglich sind allergische Reaktionen und hämatologische Störungen [43]. Ein sogenannter Disulfiram-Effekt bei gleichzeitiger Alkoholeinnahme wurde beschrieben – die Datenlage ist allerdings widersprüchlich [44].

Tetracycline (Doxycyclin) und Glycylcycline (Tigecyclin)

Zur intravenösen Gabe steht aus der Gruppe der Tetracycline nur Doxycyclin zur Verfügung. Gastrointestinale Störungen sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen bei einer Behandlung mit Doxycyclin. Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle (selten pseudomembranöse Enterokolitis) können auftreten. Tetracycline besitzen ein phototoxisches Potenzial. ZNS-Reaktionen können sich als Kopfschmerz, Übelkeit und Photophobie äußern. Allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie sind sehr selten. Bei zu schneller Injektion kann es zu Schwindel, Hitzegefühl, Rötung des Gesichtes und Kollaps kommen. Die intravenöse Anwendung ist mit lokaler Irritation verbunden und kann eine Venenentzündung (Thrombophlebitis) verursachen. Deshalb sollte, wenn möglich, auf eine orale Therapie umgestellt werden [45].

Tigecyclin verursachte in den klinischen Zulassungsstudien häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit) als die zum Vergleich angewandten Antibiotika [46]. Zum Erbrechen kam es bei 19% (Tigecyclin), 14% (Imipenem) und 3,6% (Vancomycin/Aztreonam) der Patienten in den Phase-III-Studien. Unter Vancomycin/Aztreonam wurde dagegen häufiger ein Anstieg der Transaminasen beobachtet, und auch Hautreaktionen waren signifikant häufiger als unter Tigecyclin (19,3% vs. 10,6%). Die Therapie wurde in allen Gruppen etwa gleich häufig aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Die gastrointestinalen Wirkungen sind dosisabhängig und traten bei Frauen häufiger auf als bei männlichen Patienten [47].

Bei gleichzeitiger Gabe von Tigecyclin und Warfarin waren die Plasmakonzentrationen von R- und S-Warfarin (AUC-

Werte) um 68% bzw. 29% erhöht. Obwohl keine direkte Auswirkung auf die Blutgerinnung beobachtet wurde, wird zu einer Überprüfung der INR bei gleichzeitiger Gabe geraten.

Colistin

Unter den Polymyxinen erlebt vor allem das Polymyxin E (Colistin) seit einigen Jahren eine Renaissance [48]. Als sehr häufige unerwünschte Wirkungen bei Anwendung von Colistimethat werden neurotoxische Symptome wie Parästhesien im Bereich von Gesicht und Mund sowie Kopfschmerzen und Muskelschwäche angegeben. Pruritus und Nierenfunktionsstörungen kommen ebenfalls sehr häufig vor [49]. In klinischen Studien wurden nephrotoxische Reaktionen in einer Häufigkeit von etwa 7–45% beobachtet, wobei beachtet werden muss, dass unterschiedliche Definitionen für „Nephrotoxizität“ benutzt wurden und die Daten zum Teil von Patienten mit schweren Grunderkrankungen stammen, was eine Interpretation der Ergebnisse erschwert [50]. In einer Gruppe von relativ jungen, männlichen Patienten (überwiegend ohne Grunderkrankungen) kam es unter Benutzung der so genannten RIFLE-Kriterien bei fast jedem zweiten zu leichten, reversiblen nephrotoxischen Reaktionen. Bei 21% der Patienten wurde die Behandlung wegen Nierenfunktionsstörungen abgebrochen [51]. Deutliche nephrotoxische Reaktionen wurden bei der Mehrheit der Patienten, bei denen eine renale Insuffizienz bereits bei Therapiebeginn vorlag, beschrieben [52]. Bei bestehender Einschränkung der Nierenfunktion muss die Dosierung nach den Angaben des Herstellers reduziert werden.

Fosfomycin

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Fosfomycin sind Reaktionen des Gastrointestinaltraktes (Brechreiz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) und der Haut (Exantheme). Weitere Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Geschmacksirritationen treten ebenfalls auf. Selten oder sehr selten wurden Blutbildveränderungen wie z.B. eine Eosinophilie oder aplastische Anämie beobachtet. Sehr selten kam es zum anaphylaktischen Schock oder zu Störungen der Leberfunktion. Eine Phlebitis am Verabreichungsort kommt häufig vor [53], [54], [55], [56].

Dem Organismus werden mit 1 g Fosfomycin (entsprechend 1,32 g Fosfomycin-Natrium) 14,5 mmol Na⁺ zugeführt. Daher sind bei den empfohlenen Dosierungen die Serumelektrolyte zu kontrollieren. Dies ist besonders zu beachten bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Ödemneigung oder sekundärem Hyperaldosteronismus. Die mit der Fosfomycin-Anwendung verbundene Natriumzufuhr kann über eine Erhöhung der Kaliumausscheidung auch Kaliumverluste verursachen. Ggf. ist daher die Substitution von Kalium erforderlich, um eine Hypokaliämie zu vermeiden.

Rifampicin

Gastrointestinale Unverträglichkeitsreaktionen werden bei Behandlung mit Rifampicin häufig beobachtet. Sie äußern sich in Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus und Durchfall. Selten wurden Fälle von Pankreatitis berichtet [57].

Häufig treten Überempfindlichkeitsreaktionen auf [58]. Häufigste Manifestationen sind Fieber, Erythema exudativum multiforme, Pruritus, Urtikaria. Selten wurden auch schwere Reaktionen wie Atemnot, Lungenödem, sonstige Ödeme und Schock beobachtet. Sehr selten wurde ein Lupus-ähnliches Syndrom mit Fieber, Schwächegefühl, Muskel- und Gelenkschmerzen und dem Auftreten antinukleärer Antikörper beschrieben.

Nebenwirkungen von Rifampicin auf die Leber sind häufig bis sehr häufig und äußern sich vorwiegend als Erhöhung von Transaminasen, alkalischer Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase, seltener von Bilirubin im Serum. Oft kommt es trotz Fortsetzung der Therapie wieder zur Normalisierung der Werte [59].

Sehstörungen, Visusverlust und Optikusneuritis können ebenfalls als unerwünschte Wirkungen vorkommen.

Eine bräunlich-rote Verfärbung der Tränenflüssigkeit ist durch die Eigenfarbe des Wirkstoffs bedingt und unbedenklich.

In seltenen Fällen kommt es bei Anwendung von Rifampicin zu Eosinophilie, Leukopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, thrombozytopenischer Purpura, Hypoprothrombinämie oder hämolytischer Anämie.

Rifampicin ist ein potenter Induktor von Cytochrom-Enzymen, Phase-II-Enzymen und Transportproteinen. Es verursacht z.B. eine deutliche Induktion der Cytochrome CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C8 und 2C18/19 im Darmepithel und in der Leber und kann damit den Metabolismus anderer Arzneistoffe beschleunigen. Auf die N-Acetyltransferasen wirkt es hemmend. Ebenso werden Transportproteine für organische Anionen (OATP2) gehemmt. Angesichts der komplexen und vielfältigen Beeinflussungen der pharmakokinetisch relevanten Metabolisierungs- und Transportsysteme sollte der klinisch tätige Arzt bei jedem therapeutischen Einsatz von Rifampicin mit einer Beeinflussung der Pharmakokinetik von weiteren gleichzeitig gegebenen Arzneistoffen rechnen [60].

Antibiotika in der Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Antibiotika während der Schwangerschaft ist oftmals unumgänglich, die Datenlage hinsichtlich Nutzen und Risiken ist jedoch absolut unzureichend. Einzelne Studien sind meist nicht umfangreich genug, um eindeutige Empfehlungen zur bevorzugten Therapie daraus abzuleiten, Aussagen zu möglichen Risiken für das Ungeborene sind angesichts der geringen Zahlen überhaupt nicht möglich [61].

Die Datenlage für den Einsatz weit verbreiteter Antiinfektiva ist auch nach Jahrzehnten des Gebrauchs nicht eindeutig und die Einschätzung beruht oft auf der „Erfah-

Tabelle 1: Embryo-fetale Risiken bei einer Anwendung von Antibiotika

Antibiotika	Kategorie*	Beschreibung
Keine	A	In kontrollierten Studien beim Menschen ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes fetales Risiko.
Penicilline, Cephalosporine, Meropenem, Doripenem, Ertapenem, Clindamycin, Erythromycin, Azithromycin, Fosfomycin, Daptomycin, Metronidazol, Nitrofurantoin, Vancomycin, Daptomycin	B	In Tierversuchen gab es keine Hinweise auf ein erhöhtes fetales Risiko, kontrollierte Studien liegen nicht vor. oder In Tierversuchen ergaben sich Hinweise auf ein erhöhtes fetales Risiko, kontrollierte Studien brachten jedoch keine entsprechenden Hinweise.
Chinolone, Clarithromycin, Cotrimoxazol, Trimethoprim, Imipenem/Cilastatin, Linezolid, Tedizolid, Vancomycin, Rifampicin, Telavancin, Dalbavancin, Oritavancin	C	In Tierversuchen ergaben sich Hinweise auf ein erhöhtes fetales Risiko, kontrollierte Studien liegen nicht vor. Eine Anwendung kann akzeptabel sein, wenn ein entsprechender Nutzen erwartet werden kann.
Tetracycline, Aminoglykoside, Tigecyclin	D	Ein erhöhtes Risiko für den Menschen ist bekannt, trotz der Risiken kann eine Anwendung akzeptabel sein, wenn ein entsprechender Nutzen erwartet werden kann (z.B. vitaler Indikation).
Keine	X	Ein erhöhtes Risiko für den Menschen ist bekannt, der erwartete Nutzen ist gering und rechtfertigt nicht eine Anwendung des Arzneimittels.

* nach FDA; seit 2015 nicht mehr üblich

„des jeweiligen Verordners. Angesichts der Prinzipien der „Evidenz-basierten Medizin“, die heute Standard sind, steht die Abwägung von Nutzen und Risiken während der Schwangerschaft auf einem völlig unzureichenden Fundament.

Die möglichen embryo-fetalen Risiken bei einer Anwendung von Antiinfektiva in der Schwangerschaft können leider nur unzureichend durch Einteilung in verschiedene Risikoklassen beschrieben werden. Die Zuordnung in Tabelle 1 entspricht den bis vor kurzem üblichen Kategorien der US-amerikanischen FDA und gestattet eine grobe Orientierung. Diese Kategorien werden von der FDA allerdings seit 2015 nicht mehr verwendet [62].

Vom Pharmakovigilanzzentrum für Embryonaltoxikologie am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité in Berlin werden detaillierte Informationen zur Verträglichkeit der wichtigsten Arzneistoffe in den verschiedenen Phasen der Schwangerschaft und in der Stillzeit auf Embryotox (<http://www.embryotox.de/>) publiziert. Die Seite ist frei zugänglich und auch als App verfügbar.

Anmerkung

Dies ist das vierte Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

1. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, Delmée M, Fitzpatrick F, Ivanova K, Kuijper E, Macovei IS, Mentula S, Mastrantonio P, von Müller L, Oleastro M, Petinaki E, Pituch H, Norén T, Nováková E, Nyč O, Rupnik M, Schmid D, Wilcox MH. Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis*. 2014 Dec;14(12):1208-19. DOI: 10.1016/S1473-3099(14) 70991-0
2. Craig WA, Andes DR. Cephalosporins. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 278-97.
3. Kuruvilla ME, Khan DA. Antibiotic Allergy. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 298-303. DOI: 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00023-0
4. Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2008 Mar;46(5):647-55. DOI: 10.1086/526527
5. Daly AK. Drug-induced liver injury: past, present and future. *Pharmacogenomics*. 2010 May;11(5):607-11. DOI: 10.2217/pgs.10.24

6. Hentzien M, Lambert D, Limelette A, N'Guyen Y, Robbins A, Lebrun D, Jaussaud R, Bani-Sadr F. Macroscopic amoxicillin crystalluria. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2296. DOI: 10.1016/S0140-6736(14) 62001-8
7. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, Noreddin AM, Karlowsky JA. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*. 2007;67(7):1027-52.
8. Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev*. 2007;39(4):647-57. DOI: 10.1080/03602530701690341
9. Van Bambeke F, Tulkens PM. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. *Drug Saf*. 2009;32(5):359-78.
10. Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf*. 2013 Jul;12(4):497-505. DOI: 10.1517/14740338.2013.796362
11. Hooper D, Strahilevitz J. Quinolones. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 419-39.
12. Stahlmann R, Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging*. 2010 Mar;27(3):193-209. DOI: 10.2165/11531490-000000000-00000
13. Chui CS, Wong IC, Wong LY, Chan EW. Association between oral fluoroquinolone use and the development of retinal detachment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Apr;70(4):971-8. DOI: 10.1093/jac/dku507
14. Brouwers EE, Söhne M, Kuipers S, van Gorp EC, Schellens JH, Koks CH, Beijnen JH, Huitema AD. Ciprofloxacin strongly inhibits clozapine metabolism: two case reports. *Clin Drug Investig*. 2009;29(1):59-63. DOI: 10.2165/0044011-200929010-00006
15. Bodmann KF, Kresken M, Grabein B, Dohmen PM, Wilke M. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Einführung und Antibiotika [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Introduction and antibiotics]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc19. DOI: 10.3205/id000063
16. Garey KW, Amsden GW. Intravenous azithromycin. *Ann Pharmacother*. 1999 Feb;33(2):218-28. DOI: 10.1345/aph.18046
17. Sivapalasingam S, Steigbigel NH. Macrolides, clindamycin, and ketolides. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 358-76.
18. Shakeri-Nejad K, Stahlmann R. Drug interactions during therapy with three major groups of antimicrobial agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Apr;7(6):639-51. DOI: 10.1517/14656566.7.6.639
19. Murray B, Arias CA, Nannini EC. Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinupristin-dalfopristin), and lipopeptides (daptomycin) and lipoglycopeptides (telavancin). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 377-400.
20. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006 Oct;166(19):2138-44. DOI: 10.1001/archinte.166.19.2138
21. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Apr;52(4):1330-6. DOI: 10.1128/AAC.01602-07
22. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC Jr, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2009 Nov;29(11):1275-9.
23. Derendorf H, Heinrichs T, Reimers T, Lebert C, Brinkmann A. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Pharmacokinetics and pharmacodynamics]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc17. DOI: 10.3205/id000061
24. Forouzes A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Feb;53(2):483-6. DOI: 10.1128/AAC.01088-08
25. Fenton C, Keating GM, Curran MP. Daptomycin. *Drugs*. 2004;64(4):445-55; discussion 457-8.
26. LaPlante KL, Rybak MJ. Daptomycin – a novel antibiotic against Gram-positive pathogens. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Nov;5(11):2321-31. DOI: 10.1517/14656566.5.11.2321
27. Oleson FB, Berman CL, Kirkpatrick JB, Regan KS, Lai J-J, Tally FP. Once-Daily Dosing in Dogs Optimizes Daptomycin Safety. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000 Nov 1;44(11):2948-53. DOI: 10.1128/AAC.44.11.2948-2953.2000
28. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(12):1673-81. DOI: 10.1086/420818
29. Papadopoulos S, Ball AM, Liewer SE, Martin CA, Winstead PS, Murphy BS. Rhabdomyolysis during therapy with daptomycin. *Clin Infect Dis*. 2006 Jun;42(12):e108-10. DOI: 10.1086/504379
30. Leggett JE. Aminoglycosides. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 310-21.
31. Guthrie OW. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology*. 2008 Jul;249(2-3):91-6. DOI: 10.1016/j.tox.2008.04.015
32. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis*. 2007 Sep;45(6):753-60. DOI: 10.1086/520991
33. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Jul;43(7):1549-55.
34. Beekmann SE, Gilbert DN, Polgreen PM; IDSA Emerging Infections Network. Toxicity of extended courses of linezolid: results of an Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network survey. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008 Dec;62(4):407-10. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.08.009
35. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy*. 2007 Aug;27(8):1189-97. DOI: 10.1592/phco.27.8.1189
36. Soriano A, Miró O, Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. *N Engl J Med*. 2005 Nov;353(21):2305-6. DOI: 10.1056/NEJM200511243532123
37. Metaxas EI, Falagas ME. Update on the safety of linezolid. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Jul;8(4):485-91. DOI: 10.1517/14740330903049706

38. Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul;43(2):180-7. DOI: 10.1086/504809
39. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Drug-drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(12):1849-59. DOI: 10.1517/17425255.2015.1098617
40. Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan;46 Suppl 1:S19-31. DOI: 10.1086/521859
41. Nagel JL, Aronoff DM. Metronidazole. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 350-357.
42. Khan S, Sharrack B, Sewell WA. Metronidazole-induced aseptic meningitis during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Ann Intern Med*. 2007 Mar;146(5):395-6.
43. Knowles S, Choudhury T, Shear NH. Metronidazole hypersensitivity. *Ann Pharmacother*. 1994 Mar;28(3):325-6. DOI: 10.1177/106002809402800305
44. Visapää JP, Tillonen JS, Kaihovaara PS, Salaspuro MP. Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol. *Ann Pharmacother*. 2002; 36(6):971-4. DOI: 10.1345/aph.1A066
45. Moffa M, Brook I. Tetracyclines, glycolcycines, and chloramphenicol. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 322-338.
46. Frampton JE, Curran MP. Tigecycline. *Drugs*. 2005;65(18):2623-35; discussion 2636-7.
47. Passarelli J, Ludwig E, Liolios K, Meagher AK, Graseola TH, Babinchak T, Ellis-Grosse EJ. Exposure-response analyses of tigecycline tolerability in healthy subjects. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 Oct;65(2):123-9. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.06.019
48. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006 Sep;6(9):589-601. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70580-1
49. Fachinformation Colistimethat-Natrium Infectopharm 1 Mio I.E. September 2015.
50. Kim J, Lee KH, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Nov;34(5):434-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.06.028
51. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, Vishnepolsky M, Weintrob A, Wortmann G. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(12):1724-8. DOI: 10.1086/599225
52. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Feb;11(2):115-21. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.01043.x
53. Durupt S, Jossierand RN, Sibille M, Durieu I. Acute, recurrent fosfomycin-induced liver toxicity in an adult patient with cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(5):391-2.
54. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr;46(7):1069-77. DOI: 10.1086/527442
55. Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Jul;18(7):921-44. DOI: 10.1517/13543780902967624
56. Kawabata T, Yokota M, Mayama T, Shimizu K. A post-marketing surveillance study of fosfomycin sodium for injection. A nationwide prospective study of safety in 100,000 cases. *Jpn J Chemother*. 2000;48:851-74. DOI: 10.11250/chemotherapy1995.48.851
57. Maslow MJ, Portal-Celhay C. Rifamycins. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 339-49.
58. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactoid-like reactions. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Nov;78(6):361-9.
59. Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin. *Rev Infect Dis*. 1983 Jul-Aug;5 Suppl 3:S440-50.
60. Sousa M, Pozniak A, Boffito M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug interactions involving rifampicin, rifabutin and antimalarial drugs. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Nov;62(5):872-8. DOI: 10.1093/jac/dkn330
61. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD002256.pub2
62. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015 Nov;35(11):1052-62. DOI: 10.1002/phar.1649

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Ralf Stahlmann
 Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie,
 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Luisenstr. 7, 10117
 Berlin, Deutschland
 ralf.stahlmann@charite.de

Bitte zitieren als

Stahlmann R, Lode H. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Sicherheit und Verträglichkeit. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc16. DOI: 10.3205/id000060, URN: urn:nbn:de:0183-id0000608

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000060.shtml>

Veröffentlicht: 26.03.2020

Copyright

©2020 Stahlmann et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections: Safety and tolerability

Abstract

This is the fourth chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

Safety and tolerability of antimicrobial agents will be discussed in this chapter. Toxic, allergic and biological effects can be differentiated on the basis of their pathogenesis. The question of differences in the tolerability of specific antibiotics is of particular importance. However, due to limitations of the available data, it cannot be answered for most agents with the desired accuracy. For an assessment of rare side effects, results from the postmarketing surveillance have to be used.

Ralf Stahlmann¹
Hartmut Lode²

1 Institut für Klinische
Pharmakologie und
Toxikologie, Charité –
Universitätsmedizin Berlin,
Germany

2 Research Center
Charlottenburg, Berlin,
Germany

Introduction

Adverse effects must be expected in about 10% of treated patients. This is true for most parenteral antibiotics. In some cases, the frequency of adverse drug reactions is higher. The question of differences in the tolerability of the available preparations is of particular importance – but often cannot be answered with the desired accuracy due to a lack of studies or inadequate studies. It is not justified to assess differences in drug tolerance by direct comparison of the results from different clinical trials.

Despite extensive standardization of clinical trials, only data from comparative studies that are preferably double-blind studies, provide a reliable source for direct comparisons between different drugs. This applies to the undesirable effects as well as to the desired effects. The number of patients enrolled in comparative clinical trials is insufficient to predict rare adverse effects. Therefore, further analysis of the overall data from multiple clinical trials or even the experiences from postmarketing surveillance have to be used. However, the limitations of such data should always be considered.

In general, the adverse effects of most parenterally administered anti-infective agents are manifested predominantly in three organ systems:

- gastrointestinal tract (e.g. nausea, vomiting, diarrhea),
- skin (e.g. rash, urticaria, phototoxicity) and
- CNS (e.g. headache, dizziness, sleep disorders).

Significant differences exist in the severity and frequency of a particular adverse effect. Toxic, allergic and biological effects can be differentiated based on the pathogenesis

of the undesirable effects. In some cases it cannot be determined clearly whether gastrointestinal disorders for instance were caused by direct effects on the corresponding organs or whether the changes are caused by an impact on the bacterial flora.

It should be remembered that every dose of an antimicrobial substance affects the body's own flora. For each antibacterial treatment, therefore, the biological side-effects of the substances must be taken into account in the benefit/risk assessment. The nature and extent of the changes are significantly influenced by the antibacterial effect and the pharmacokinetic properties of the antibiotic. Antibiotic-associated colitis is triggered by toxin-producing strains of *Clostridium difficile*. This serious adverse effect is becoming increasingly common and is apparently often overlooked. According to an estimate, each year about 40,000 hospitalized patients in Europe suffer from undetected *Clostridium difficile* infections due to lack of clinical inquiry and sub-optimal diagnosis [1].

The following definitions are used in specifying the frequencies of adverse effects: “very common” if the adverse effect is expected in more than 10% of patients, an incidence between >1% and 10% is referred to as “frequent”, between >0.1% and 1% as “occasional”. An adverse effect is classified as “rare” if the frequency is between >0.01% and 0.1%; if it occurs in less than one patient per 10,000, it is considered “very rare”.

Drug-specific side effects

Beta-lactam antibiotics

Parenterally administered beta-lactam antibiotics are generally well tolerated. The side effects are usually mild and transient and rarely require premature discontinuation of treatment. Hypersensitivity reactions in the form of morbilliform or scarlatiniform exanthema can occur in about 1–2% of patients. Rarely (in 0.5–1%) swelling of the face, tongue or glottis occurs (e.g. Quincke's edema). Pneumonitis, interstitial pneumonia or interstitial nephritis are very rare. Severe acute allergic reactions (anaphylaxis or even life-threatening shock) occur rarely. These can be triggered even by low single doses and generally can occur up to 30 minutes after application. Such reactions are more common after penicillins than other beta-lactam antibiotics. Patients should be observed for approximately 30 minutes after administration of a beta-lactam antibiotic to detect any possible allergic reaction.

Cross-allergic reactions between penicillins and cephalosporins are rather rare. Aztreonam is a beta-lactam antibiotic that can also be used in patients who developed rashes or other types of acute hypersensitivity reactions to penicillins and other beta-lactams because, according to previous experience, cross-allergies are very rare. In some patients, allergic reactions have been observed under aztreonam treatment, but these are likely related to the structure of the side chain rather than the beta-lactam ring. Since the side chain is identical to the corresponding structure in ceftazidime, the monobactam aztreonam should not be administered in an allergic reaction to ceftazidime and vice versa [2], [3].

Effects on the blood count are allergic or toxic. They occasionally manifest in the form of thrombocytopenia and/or eosinophilia. In particular in cases of long-term administration, blood count checks are indicated at regular intervals, since it can lead to leukopenia and neutropenia. The changes are generally reversible within a few days after discontinuation of the antibiotic.

Gastrointestinal intolerance symptoms such as loss of appetite, nausea, vomiting, abdominal pain, meteorism, or soft stools are commonly observed during treatment with beta-lactam antibiotics. Diarrhea (passing more than 3 unformed stools per day) occurs in 2–10% of patients. When infused with ceftobiprole, gastrointestinal disturbances, such as nausea and vomiting, were dependent on infusion duration. Frequently, patients reported changes to their sense of taste during the clinical trial of the substance [4].

Reversible, moderate changes in liver function parameters (such as transaminases, alkaline phosphatase) occur in up to 10% of patients. In isolated cases, transient cholestatic hepatitis has been observed. The risk is increased the older the patient or the more prolonged the use. Amoxicillin/clavulanic acid should only be used in elderly patients (>65 years) under liver function control. Detailed knowledge is now available on the mechanism of flucloxacillin-induced liver damage. The incidence was

about 1 in 12,000 patients who received the drug for the first time. In vitro it was shown that – in contrast to flucloxacillin itself – the 5'-hydroxymethyl metabolite has a more toxic effect on biliary epithelial cells than on hepatocytes. A very clear association also exists with the HLA allele B*5701, from which it can be deduced that faulty T-cell activity in the pathogenetic process is also jointly responsible. The odds ratio here was around 80 [5]. High dose intravenous treatment with amoxicillin can lead to crystalluria and kidney failure. Adequate fluid intake and alkalinization of the urine can prevent crystallization of the antibiotic [6].

In ceftriaxone treatment, in rare cases, shadows were observed in the sonogram of the gallbladder, which disappeared after discontinuation or at the end of treatment (so-called transitory biliary pseudolithiasis).

In certain risk constellations (patients with severe renal impairment, epilepsy, impairment of the blood-brain barrier, such as meningitis) and cases of administration of beta-lactam antibiotics at very high doses, seizures may occur. The seizure-causing potential of newer carbapenems was shown in animal testing to be lower than that of imipenem/cilastatin. Therefore, in contrast to imipenem/cilastatin, meropenem is also approved for the treatment of meningitis [7].

Administration of meropenem or other carbapenems together with valproic acid significantly reduces plasma levels of the anti-epileptic drug and can cause seizures. Valproic acid is mainly metabolized through glucuronidation. The metabolite is then partially but still hydrolytically, split again. Apparently, carbapenems inhibit the hydrolysis of glucuronide and thus result in there being less free valproic acid in the plasma. The serum levels of valproic acid must therefore be controlled and the dosage possibly adjusted when a carbapenem is administered concomitantly [8].

Long-term and repeated use of beta-lactam antibiotics (especially those with a broad antibacterial spectrum) may result in superinfection or colonization with resistant, potentially pathogenic agents such as *Clostridium difficile* or budding yeasts (e.g. oral thrush, vulvovaginitis).

Fluoroquinolones

During treatment with fluoroquinolones (for example ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin), adverse events occur in approximately 4–10% of treated patients [9], [10].

Most commonly, undesirable effects manifest themselves in the gastrointestinal tract or CNS (e.g. insomnia, drowsiness, occasionally psychotic reactions and seizures). As regards skin reactions, the phototoxic potential of fluoroquinolones has received especial attention. In fluoroquinolone treatment direct exposure to UV light should be avoided; the phototoxic potential of the three quinolones which can be administered parenterally is relatively low. Cardiotoxic effects were initially observed in animal testing after administration of fluoroquinolones that are no longer common, such as sparfloxacin. Minor

changes in QTc time can also occur in humans. Fluoroquinolones may not be combined with other arrhythmogenic medicinal products. Also quinolones should only be used after a careful risk-benefit assessment [11] in patients with Long QT syndrome, uncorrected electrolyte imbalances (hypokalaemia and hypomagnesaemia), as well as heart disease, such as heart failure, myocardial infarction, bradycardia.

Although fluoroquinolones are contraindicated in children, adolescents and pregnant women, the clinical relevance of fluoroquinolone-specific toxic effects on immature articular cartilage is controversial. Ciprofloxacin can be used to treat severe infections in children and adolescents when deemed necessary. It has been used for a long time in juvenile cystic fibrosis patients with *Pseudomonas*-induced bronchopulmonary infections, without causing an increase of joint complaints. In addition, it is approved for this age group for complicated urinary tract infections and pyelonephritis and after inhalation of anthrax pathogens for post-exposure prophylaxis and treatment. Inflammation or rupture of the Achilles tendon may occur as rare adverse effects after each fluoroquinolone. This undesirable effect is more common in people over the age of 60 but younger patients are also affected. Since 2008 this side effect has been indicated in the USA with a “black box warning” [12].

In 2013 the US Food and Drug Administration (FDA) noted the risk of peripheral neuropathy through quinolones. They can occur even after short treatment and may be irreversible. According to the European “Information for Professionals”, treatment with a quinolone should be stopped immediately if patients develop symptoms such as pain, burning, tingling, numbness or weakness.

In very rare instances, cases of hepatitis to liver failure have been associated with administration of fluoroquinolones.

In 2013 one study found a clear association between treatment with a quinolone and retinal detachment. In further, more recent work, however, such a connection was not confirmed [13].

Among the fluoroquinolones currently available for parenteral therapy, ciprofloxacin in particular inhibits cytochrome P450-1A2. This delays the breakdown of theophylline and caffeine but also the metabolism of other drugs, for example clozapine, can be inhibited to a clinically relevant extent [14].

Due to the partly severe adverse effects, the EMA has initiated a reassessment of the benefit-risk balance of fluoroquinolones (see chapter 1 [15]).

Macrolides, azalides

In addition to erythromycin, clarithromycin and azithromycin are also available for parenteral therapy. Because of the divergent basic structure, azithromycin is also referred to as “azalide”. Macrolides/azalides often lead to local incompatibility reactions at the infusion site.

Apart from the local intolerance reactions, the most common adverse effects of these antibiotics – including

by parenteral administration – are gastrointestinal disorders. The reactions of the gastrointestinal tract are mainly caused by direct stimulation of the smooth muscle as macrolides/azalides are motilin-agonists. The newer derivatives of erythromycin (clarithromycin, azithromycin) are better tolerated by the stomach than the classical macrolide antibiotic [16].

Macrolides can cause allergic reactions. Such reactions are much less common than after the administration of penicillins or other beta-lactam antibiotics.

Reversible cases of hearing loss have been described after high doses of erythromycin (intravenous administration!). Cardiotoxic effects may also occur after macrolides. They cause a QTc prolongation and there is the possibility of serious arrhythmias (torsades de pointes) [17].

Interactions have long been known between erythromycin/clarithromycin and many other drugs metabolized by cytochrome P450-dependent monooxygenases (such as CYP3A). Phase I metabolism of carbamazepine, glucocorticoids, terfenadine, theophylline, ciclosporin and many other drugs is inhibited by macrolides. Especially in the case of substances that can lead to QTc prolongation (for example, terfenadine, pimozide), there is an increased risk of torsades de pointes under combined administration. Based on past experience, the azalide azithromycin is not expected to inhibit the metabolizing enzymes. Case reports of interactions with digitalis glycosides are common to all macrolides/azalides – apparently these are caused by other mechanisms [18].

Glycopeptides

There are five glycopeptides available. Within the group, the lipoglycopeptides (telavancin, dalbavancin, oritavancin) can be differentiated from the classical antibiotics of this group (vancomycin, teicoplanin). They differ significantly in terms of their pharmacological properties, dosages and indications. There are therefore also significant differences in their tolerability profiles.

Hypersensitivity reactions may occur in treatment with any glycopeptide [19].

Rapid infusion of vancomycin can cause upper body erythema (red-neck or red-man syndrome), pain and cramping of the chest and back muscles due to the release of mediators. Such reactions are virtually absent in treatment with teicoplanin [19]. The duration of infusion of vancomycin should therefore be at least 60 minutes, (recommended infusion time for telavancin 60 minutes, teicoplanin and dalbavancin 30 minutes, oritavancin 3 hours).

During treatment with glycopeptides, gastrointestinal disorders such as nausea and vomiting may occur. Vancomycin administration may lead to kidney failure. The risk of nephrotoxic reactions increases with higher doses and concomitant administration of other substances with nephrotoxic potential [20], [21], [22]; see also chapter 3 [23]. Renal side effects were more frequent in telavancin clinical trials than in vancomycin. Reports of temporary or permanent hearing impairment are rare [24].

Blood count disorders are rare after glycopeptide administration (transient neutropenia, thrombocytopenia, eosinophilia). The administration of glycopeptides may cause pain at the site of injection (thrombophlebitis).

Daptomycin

The tolerability of daptomycin was similar to that of the reference substances during clinical trials [25]. Constipation (6.2%), nausea (5.8%), injection site reactions (5.8%) and headaches (5.4%) were the most common. Daptomycin may cause striated muscle reactions [26], [27]. At a dose of 3 mg/kg body weight every 12 hours, reversible increases in creatine phosphokinase (CPK) levels were frequently observed in an early Phase I study. Corresponding effects occur less frequently in once-daily administration. In addition, elevated levels of transaminases, which are also associated with the effects on skeletal muscle, may also be present in the patients. Regular monitoring of patients for signs of myopathy and control of CPK levels once a week is generally recommended for daptomycin treatment [28].

Due to the predominantly renal elimination of daptomycin, concomitant administration of drugs that reduce renal filtration (non-steroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors) elevated plasma levels of daptomycin must be expected. Concomitant treatment with drugs capable of inducing myopathy should preferably be suspended during treatment with daptomycin, as in some cases significantly increased CPK levels have been observed and isolated cases of rhabdomyolysis have occurred [29]. If concomitant use is unavoidable, CPK levels should be checked more frequently than once a week and the patient carefully monitored.

Aminoglycosides

The therapeutic range of aminoglycosides is low. All antibiotics in this group are potentially nephrotoxic and ototoxic. In addition, they can interfere with neuromuscular transmission and are therefore contraindicated in myasthenia gravis [30], [31].

Aminoglycosides damage the hair cells of the inner ear and the cells in the proximal kidney tubule. The antibiotics are actively transported into these cells by megalin/cubilin. They accumulate in the tubule cells and eventually lead to apoptosis and necrosis of the cells. Therefore the risk of toxic damage increases significantly if the treatment lasts more than 8 days or if the patient has already been treated with an aminoglycoside within 6 weeks prior to the start of treatment [32].

When the total daily dose is given in a short infusion, ototoxicity and nephrotoxicity tend to be lower than when administered three times a day. This dosing concept has become established [30], [33] because this mode of administration (once-daily dosing) also appears more favorable as regards antibacterial action.

Vestibular damage (dizziness, nystagmus) and cochlear damage are associated especially with impaired renal

function or high doses. Initially there is hearing loss at high frequencies [31].

Allergic reactions to aminoglycosides are rare [30].

Oxazolidinones (linezolid, tedizolid)

Linezolid is the first oxazolidinone used in treatment of humans. During clinical trials it was as well tolerated compared to the contrasting anti-infective agents. Most notable were gastrointestinal disorders, such as vomiting and mild CNS reactions. Prolonged treatment with linezolid (>2 weeks) led to changes in the blood count (thrombocytopenia, neutropenia, anemia). Weekly blood count checks are therefore generally indicated for treatment with linezolid.

Peripheral neuropathy and/or optic neuropathy, very rarely progressing to loss of vision, have been reported in patients treated with linezolid. These reports were mostly about patients treated for longer than the maximum recommended duration of 28 days. Cases of lactic acidosis also occurred with long-term treatment [34], [35], [36].

Linezolid is an inhibitor of monoamine oxidase. Corresponding interactions with simultaneously administered adrenergic or serotonergic drugs may therefore occur. This may be significant in concomitant treatment with selective serotonin re-uptake inhibitors and other drugs such as tricyclic antidepressants, serotonin 5-HT₁ receptor agonists (triptans), direct or indirect sympathomimetics (including adrenergic bronchodilators, pseudoephedrine or phenylpropanolamine), vasopressor agents (such as epinephrine or norepinephrine), dopaminergic agents (such as dopamine or dobutamine) as well as pethidine or buspirone. If co-administered, linezolid should not be used [37], [38].

A second oxazolidinone has been commercially available along with tedizolid since 2015. It is currently only approved for skin and soft tissue infections. Treatment duration is limited to 6 days. In clinical trials, tedizolid was clearly better tolerated than linezolid. The most common adverse effects were gastrointestinal disturbances [39]. It should be noted that significantly lower doses of tedizolid (200 mg vs 1,200 mg/day) were given in these studies over a shorter period (6 days vs 10 days). Myelosuppressive effects should be expected only with prolonged treatment or higher dosages.

Lincosamides (clindamycin)

The most common adverse effect of clindamycin treatment is diarrhea due to impaired physiological intestinal flora (5–20%). Following treatment with clindamycin, severe pseudomembranous enterocolitis may occur through selection of *Clostridium difficile* [40]. Occasionally, bilirubin and liver enzyme levels in the blood increase in treatment with clindamycin. Hypersensitivity reactions are relatively rare, hematologic disorders such as thrombocytopenia, leukopenia and others are mainly observed with prolonged clindamycin treatment [17].

Metronidazole

The most common adverse effects associated with metronidazole treatment are gastrointestinal disturbances, which may manifest as bitter eructations, metallic taste and nausea. Diarrhea rarely occurs [41]. Possible neurological disorders may include headaches, dizziness, ataxia and paresthesia. Reversible peripheral neuropathies may occur with high doses and long-term treatment. Cases of aseptic meningitis have been reported in connection with metronidazole treatment [42]. There is a chance of allergic reactions and haematological disorders [43]. A so-called disulfiram effect with simultaneous alcohol intake has been described but the data is non-conclusive [44].

Tetracyclines (doxycycline) and glycylicyclines (tigecycline)

For intravenous administration, only doxycycline is available from the tetracycline group. Gastrointestinal disorders are the most common adverse events associated with doxycycline treatment. Nausea, vomiting, diarrhea (rarely pseudomembranous enterocolitis) may occur. Tetracyclines have phototoxic potential. CNS reactions can manifest as headaches, nausea and photophobia. Allergic reactions including anaphylaxis are very rare. Excessive injection can cause dizziness, flushing, redness of the face and collapse. Intravenous administration is associated with local irritation and can cause phlebitis (thrombophlebitis). It should therefore, if possible, be administered orally [45].

Tigecycline was more likely to cause gastrointestinal side effects (such as nausea) than the antibiotics used for comparison in the clinical approval studies [46]. Vomiting occurred in 19% (tigecycline), 14% (imipenem) and 3.6% (vancomycin/aztreonam) patients in the Phase III studies. In contrast, an increase in transaminases was observed more frequently with vancomycin/aztreonam and skin reactions were significantly more frequent than with tigecycline (19.3% vs 10.6%). Treatment was discontinued with approximately equal frequency in all groups due to side effects. Gastrointestinal effects are dose-related and more prevalent in female than in male patients [47].

Co-administration of tigecycline and warfarin increased plasma levels of R- and S-warfarin (AUC) by 68% and 29%, respectively. Although no direct effect on blood coagulation has been observed, a review of INR with co-administration is advised.

Colistin

Among polymyxins, especially polymyxin E (colistin) has been going through something of a renaissance for some years [48]. The most common adverse reactions associated with the use of colistimethate are neurotoxic symptoms such as paresthesia of the face and mouth as well as headaches and muscle weakness. Pruritus and renal

dysfunction are also very common [49]. Nephrotoxic reactions were observed at a rate of about 7–45% in clinical trials but it has to be taken into account that different definitions of “nephrotoxicity” were used and that the data are partly from patients with severe underlying diseases, which makes interpretation of the results difficult [50]. In a group of relatively young, male patients (predominantly without underlying diseases), nearly one in two experienced mild, reversible nephrotoxic reactions using the so-called RIFLE criteria. In 21% of patients, treatment was discontinued because of renal dysfunction [51]. Significant nephrotoxic reactions have been reported in the majority of patients already suffering from renal insufficiency at start of treatment [52]. If kidney function is impaired, the dose should be reduced according to the manufacturer’s instructions.

Fosfomycin

The most common adverse effects of fosfomycin are reactions of the gastrointestinal tract (nausea, nausea, vomiting, diarrhea) and skin (exanthema). Other side effects such as tiredness, headaches or taste irritations also occur. Rarely or very rarely blood count changes have been observed such as eosinophilia or aplastic anemia. Very rarely there was anaphylactic shock or liver function disorders. Phlebitis at the site of administration is common [53], [54], [55], [56].

The organism acquires 14.5 mmol Na⁺ from 1 g fosfomycin (corresponding to 1.32 g fosfomycin sodium). Therefore, serum electrolytes should be monitored at the recommended doses. This is especially important in patients with cardiac insufficiency, edema or secondary hyperaldosteronism. The sodium intake associated with fosfomycin application may also cause potassium losses by increasing potassium excretion. Potassium replacement may therefore be required to avoid hypokalaemia.

Rifampicin

Gastrointestinal intolerance reactions are commonly seen in treatment with rifampicin. They manifest as loss of appetite, stomach pain, nausea, vomiting, meteorism and diarrhea. There are rare reports of pancreatitis [57]. Hypersensitivity reactions are common [58]. The most common manifestations are fever, erythema exudativum multiforme, pruritus and urticaria. Rarely severe reactions, such as respiratory distress, pulmonary edema, other edema and shock, have been observed. Very rarely a lupus-like syndrome has been described with fever, weakness, muscle and joint pain and the appearance of antinuclear antibodies.

Side effects of rifampicin on the liver are common to very common and are mainly manifested as elevations in transaminases, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl-transferase, and less commonly serum bilirubin. The values often return to normal despite the continuation of treatment [59].

Table 1: Embryo-fetal risks when using antibiotics

Antibiotics	Category*	Description
None	A	There was no evidence of increased fetal risk in controlled human studies.
Penicillins, cephalosporins, meropenem, doripenem, ertapenem, clindamycin, erythromycin, azithromycin, fosfomicin, daptomycin, metronidazole, nitrofurantoin, vancomycin, daptomycin	B	In animal tests there was no evidence of an increased fetal risk, controlled studies are not available or there were indications of an increased fetal risk in animal experiments but controlled studies did not provide any relevant information.
Quinolones, clarithromycin, cotrimoxazole, trimethoprim, imipenem/cilastatin, linezolid, tedizolid, vancomycin, rifampicin, telavancin, dalbavancin, oritavancin	C	In animal tests there was evidence of an increased fetal risk, controlled studies are not available Use may be acceptable if an appropriate benefit can be expected.
Tetracyclines, aminoglycosides, tigecycline	D	An increased risk to humans is known, despite the risks use may be acceptable if a corresponding benefit can be expected (such as vital indication).
None	X	An increased risk to humans is known, the expected benefit is low and does not justify use of the drug.

* according to the FDA; since 2015 it is no longer common

Visual disturbances, visual loss and optic neuritis may also occur as adverse effects.

A limited and harmless brownish-red discoloration of the tear fluid is due to the intrinsic color of the drug.

In rare cases, rifampicin is associated with eosinophilia, leukopenia, granulocytopenia, thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura, hypoprothrombinemia or hemolytic anemia.

Rifampicin is a potent inducer of cytochrome enzymes, Phase II enzymes and transport proteins. For example it causes a clear induction of the cytochromes CYP3A4, 1A2, 2C9, 2C8 and 2C18/19 in the intestinal epithelium and in the liver and can thus accelerate the metabolism of other drugs. It has an inhibitory effect on N-acetyltransferases. Similarly, transport proteins for organic anions (OATP2) are inhibited. In view of the complex and diverse influences on the pharmacokinetically relevant metabolism and transport systems, the clinical physicians should expect an impact on the pharmacokinetics of other concomitant drugs with each therapeutic use of rifampicin [60].

Antibiotics in pregnancy

Treatment with antibiotics during pregnancy is often unavoidable but the data on benefits and risks is completely inadequate. Individual studies are usually not comprehensive enough to derive clear recommendations on the preferred treatment and statements on possible risks for the unborn child are not possible given the low numbers [61].

The data for the use of widespread anti-infectives is not clear even after decades of use and the assessment is often based on the "experience" of the respective prescribers. Given the principles of evidence-based medicine

which are now standard, the assessment of benefits and risks during pregnancy sits on completely inadequate foundations.

Unfortunately, only a sketchy description of the potential risks to embryos and fetuses associated with the use of anti-infective agents during pregnancy is possible by dividing them into different risk classes. The classification in Table 1 corresponds to the categories of the US FDA that were customary until recently and allows a rough orientation. However, these categories have not been used by the FDA since 2015 [62].

The Pharmacovigilance Center for Embryo Toxicology at the Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology of the Charité in Berlin publishes detailed information on the tolerability of the most important drugs in the various stages of pregnancy and during lactation on Embryotox (<http://www.embryotox.de/>). The site is freely accessible and also available as an app.

Note

This is the fourth chapter of the guideline "Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018" in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

- Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, Delmée M, Fitzpatrick F, Ivanova K, Kuijper E, Macovei IS, Mentula S, Mastrantonio P, von Müller L, Oleastro M, Petinaki E, Pituch H, Norén T, Nováková E, Nyč O, Rupnik M, Schmid D, Wilcox MH. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis*. 2014 Dec;14(12):1208-19. DOI: 10.1016/S1473-3099(14) 70991-0
- Craig WA, Andes DR. Cephalosporins. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 278-97.
- Kuruville ME, Khan DA. Antibiotic Allergy. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 298-303. DOI: 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00023-0
- Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocartil with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2008 Mar;46(5):647-55. DOI: 10.1086/526527
- Daly AK. Drug-induced liver injury: past, present and future. *Pharmacogenomics*. 2010 May;11(5):607-11. DOI: 10.2217/pgs.10.24
- Hentzien M, Lambert D, Limelette A, N'Guyen Y, Robbins A, Lebrun D, Jaussaud R, Bani-Sadr F. Macroscopic amoxicillin crystalluria. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2296. DOI: 10.1016/S0140-6736(14) 62001-8
- Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, Noreddin AM, Karlowsky JA. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*. 2007;67(7):1027-52.
- Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev*. 2007;39(4):647-57. DOI: 10.1080/03602530701690341
- Van Bambeke F, Tulkens PM. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. *Drug Saf*. 2009;32(5):359-78.
- Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf*. 2013 Jul;12(4):497-505. DOI: 10.1517/14740338.2013.796362
- Hooper D, Strahilevitz J. Quinolones. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 419-39.
- Stahlmann R, Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging*. 2010 Mar;27(3):193-209. DOI: 10.2165/11531490-000000000-00000
- Chui CS, Wong IC, Wong LY, Chan EW. Association between oral fluoroquinolone use and the development of retinal detachment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Apr;70(4):971-8. DOI: 10.1093/jac/dku507
- Brouwers EE, Söhne M, Kuipers S, van Gorp EC, Schellens JH, Koks CH, Beijnen JH, Huitema AD. Ciprofloxacin strongly inhibits clozapine metabolism: two case reports. *Clin Drug Investig*. 2009;29(1):59-63. DOI: 10.2165/0044011-200929010-00006
- Bodmann KF, Kresken M, Grabein B, Dohmen PM, Wilke M. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Einführung und Antibiotika [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Introduction and antibiotics]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc19. DOI: 10.3205/id000063
- Garey KW, Amsden GW. Intravenous azithromycin. *Ann Pharmacother*. 1999 Feb;33(2):218-28. DOI: 10.1345/aph.18046
- Sivapalasingam S, Steigbigel NH. Macrolides, clindamycin, and ketolides. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 358-76.
- Shakeri-Nejad K, Stahlmann R. Drug interactions during therapy with three major groups of antimicrobial agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Apr;7(6):639-51. DOI: 10.1517/14656566.7.6.639
- Murray B, Arias CA, Nannini EC. Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinupristin-dalfopristin), and lipopeptides (daptomycin) and lipoglycopeptides (telavancin). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 377-400.
- Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006 Oct;166(19):2138-44. DOI: 10.1001/archinte.166.19.2138
- Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Apr;52(4):1330-6. DOI: 10.1128/AAC.01602-07
- Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC Jr, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2009 Nov;29(11):1275-9.
- Derendorf H, Heinrichs T, Reimers T, Lebert C, Brinkmann A. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Pharmacokinetics and pharmacodynamics]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc17. DOI: 10.3205/id000061
- Forouzes A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Feb;53(2):483-6. DOI: 10.1128/AAC.01088-08
- Fenton C, Keating GM, Curran MP. Daptomycin. *Drugs*. 2004;64(4):445-55; discussion 457-8.
- LaPlante KL, Rybak MJ. Daptomycin – a novel antibiotic against Gram-positive pathogens. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Nov;5(11):2321-31. DOI: 10.1517/14656566.5.11.2321
- Oleson FB, Berman CL, Kirkpatrick JB, Regan KS, Lai J-J, Tally FP. Once-Daily Dosing in Dogs Optimizes Daptomycin Safety. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000 Nov 1;44(11):2948-53. DOI: 10.1128/AAC.44.11.2948-2953.2000
- Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(12):1673-81. DOI: 10.1086/420818
- Papadopoulos S, Ball AM, Liewer SE, Martin CA, Winstead PS, Murphy BS. Rhabdomyolysis during therapy with daptomycin. *Clin Infect Dis*. 2006 Jun;42(12):e108-10. DOI: 10.1086/504379

30. Leggett JE. Aminoglycosides. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 310-21.
31. Guthrie OW. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology*. 2008 Jul;249(2-3):91-6. DOI: 10.1016/j.tox.2008.04.015
32. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis*. 2007 Sep;45(6):753-60. DOI: 10.1086/520991
33. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Jul;43(7):1549-55.
34. Beekmann SE, Gilbert DN, Polgreen PM; IDSA Emerging Infections Network. Toxicity of extended courses of linezolid: results of an Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network survey. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008 Dec;62(4):407-10. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.08.009
35. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy*. 2007 Aug;27(8):1189-97. DOI: 10.1592/phco.27.8.1189
36. Soriano A, Miró O, Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. *N Engl J Med*. 2005 Nov;353(21):2305-6. DOI: 10.1056/NEJM200511243532123
37. Metaxas EI, Falagas ME. Update on the safety of linezolid. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Jul;8(4):485-91. DOI: 10.1517/14740330903049706
38. Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul;43(2):180-7. DOI: 10.1086/504809
39. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Drug-drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(12):1849-59. DOI: 10.1517/17425255.2015.1098617
40. Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan;46 Suppl 1:S19-31. DOI: 10.1086/521859
41. Nagel JL, Aronoff DM. Metronidazole. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 350-357.
42. Khan S, Sharrack B, Sewell WA. Metronidazole-induced aseptic meningitis during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Ann Intern Med*. 2007 Mar;146(5):395-6.
43. Knowles S, Choudhury T, Shear NH. Metronidazole hypersensitivity. *Ann Pharmacother*. 1994 Mar;28(3):325-6. DOI: 10.1177/106002809402800305
44. Visapää JP, Tillonen JS, Kaihovaara PS, Salaspuro MP. Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol. *Ann Pharmacother*. 2002; 36(6):971-4. DOI: 10.1345/aph.1A066
45. Moffa M, Brook I. Tetracyclines, glycolylcyclines, and chloramphenicol. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 322-338.
46. Frampton JE, Curran MP. Tigecycline. *Drugs*. 2005;65(18):2623-35; discussion 2636-7.
47. Passarelli J, Ludwig E, Liolios K, Meagher AK, Grasela TH, Babinchak T, Ellis-Grosse EJ. Exposure-response analyses of tigecycline tolerability in healthy subjects. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 Oct;65(2):123-9. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.06.019
48. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006 Sep;6(9):589-601. DOI: 10.1016/S1473-3099(06) 70580-1
49. Fachinformation Colistimethat-Natrium Infectopharm 1 Mio I.E. September 2015.
50. Kim J, Lee KH, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Nov;34(5):434-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.06.028
51. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, Vishnepolsky M, Weintrob A, Wortmann G. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(12):1724-8. DOI: 10.1086/599225
52. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Feb;11(2):115-21. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.01043.x
53. Durupt S, Josserand RN, Sibille M, Durieu I. Acute, recurrent fosfomycin-induced liver toxicity in an adult patient with cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(5):391-2.
54. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr;46(7):1069-77. DOI: 10.1086/527442
55. Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Jul;18(7):921-44. DOI: 10.1517/13543780902967624
56. Kawabata T, Yokota M, Mayama T, Shimizu K. A post-marketing surveillance study of fosfomycin sodium for injection. A nationwide prospective study of safety in 100,000 cases. *Jpn J Chemother*. 2000;48:851-74. DOI: 10.11250/chemotherapy1995.48.851
57. Maslow MJ, Portal-Celhay C. Rifamycins. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 339-49.
58. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Nov;78(6):361-9.
59. Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin. *Rev Infect Dis*. 1983 Jul-Aug;5 Suppl 3:S440-50.
60. Sousa M, Pozniak A, Boffito M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug interactions involving rifampicin, rifabutin and antimalarial drugs. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Nov;62(5):872-8. DOI: 10.1093/jac/dkn330
61. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD002256.pub2
62. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015 Nov;35(11):1052-62. DOI: 10.1002/phar.1649

Corresponding author:

Prof. Dr. Ralf Stahlmann
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie,
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Luisenstr. 7, 10117
Berlin, Germany
ralf.stahlmann@charite.de

Please cite as

Stahlmann R, Lode H. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Sicherheit und Verträglichkeit. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc16.
DOI: 10.3205/id000060, URN: urn:nbn:de:0183-id0000608

This article is freely available from

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000060.shtml>

Published: 2020-03-26

Copyright

©2020 Stahlmann et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.