

Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Antibiotika-Therapie beim alten Menschen

Zusammenfassung

Dies ist das fünfzehnte 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.

Multimorbidität, eine atypische Symptomatik von Infektionen in Kombination mit Multimedikation, die damit verbundenen Interaktionsrisiken und die oft schwerwiegenden Folgen synergistischer Nebenwirkungen kennzeichnen die Bedingungen bei der Entscheidung über den Einsatz von Antibiotika im Alter. Strenge Indikationsentscheidung, Auswahl des besten Antibiotikums auch unter Berücksichtigung seltener, bei älteren Menschen gefährlicher Nebenwirkungen, Ermittlung der richtigen Dosis, des Dosierungsintervalls und der kürzestmöglichen Dauer entsprechend dem physiologischen Status des Patienten sowie Überwachung von Effektivität und Toxizität erkennen frühzeitig erwartete und unerwartete Nebenwirkungen. Empfehlungen müssen die Besonderheiten der Antibiotika-Behandlung bei älteren Patienten widerspiegeln.

Peter Walger^{1,2,3}

Hans Jürgen Heppner⁴

1 Hygiene, Infektionsmanagement und ABS, Bonn, Deutschland

2 Johanniter GmbH Berlin, Deutschland

3 Verbund Katholischer Kliniken Düsseldorf, Deutschland

4 Geriatriische Klinik und Tagesklinik, Helios Klinikum Schwelm, Deutschland

Einleitung

Altern der Bevölkerung bedeutet, dass sich die Zusammensetzung der Bevölkerung immer mehr in Richtung älterer Menschen verschiebt. Im Jahr 2050 wird der Anteil der über 65-Jährigen auf 30–40% geschätzt, zugleich wird sich der Anteil der Hochbetagten (80 Jahre und älter) auf bis zu 15% erhöhen und sich damit fast verdreifachen [1]. Dieser demographische Wandel führt zu einer Zunahme geriatrischer Patienten in allen Bereichen der medizinischen Versorgung. So ist es von großer Bedeutung, die grundlegende Definition des geriatrischen Patienten zu kennen (siehe Tabelle 1).

Der Anteil der akut zu versorgenden 90-jährigen Patienten steigt ebenfalls, beispielsweise in der Herzchirurgie [2] oder der Alterstraumatologie [3]. Dies erfordert ein hohes Maß an geriatrischem Sachverstand bei der Betreuung, wenn bei dieser vulnerablen Patientengruppe begleitende oder verkomplizierende Infektionen behandelt werden müssen [4]. Unter adäquater Therapie ist das Outcome bei erhaltener Funktionalität gut [5]. Daher ist es wichtig, die grundlegenden Besonderheiten in der antiinfektiven Therapie beim alten Menschen zu kennen.

Multimorbidität, also das gleichzeitige Vorliegen mehrerer chronischer behandlungsbedürftiger Erkrankungen, führt in der Konsequenz zur Multimedikation und damit zur Gefahr synergistischer Nebenwirkungen und unerwünschter Interaktionen bei der Antibiotika-Therapie.

Neben den physiologischen körperlichen Altersveränderungen führt auch die Immunseneszenz zu einer größeren

Infektanfälligkeit in diesem Patientenkollektiv. Morbidität und Mortalität zahlreicher Infektionskrankheiten steigen mit zunehmendem Alter. Infektionen sind eine der Haupttodesursachen bei älteren Patienten [6].

Die häufigste infektionsbedingte Todesursache bei Patienten >65 Jahre ist die ambulant erworbene Pneumonie (CAP), wobei Pflegebedürftigkeit und insbesondere Bettlägerigkeit das Letalitätsrisiko deutlich erhöhen [7]. Zahlreiche weitere Infektionen wie Harnwegsinfektionen, Sepsis, Haut- und Weichgewebeinfektionen, bakterielle Endokarditis, Cholezystitis und Divertikulitis zeigen steigende Inzidenzen. Atypische klinische Manifestationen, z.B. durch Abschwächung der Fieberreaktion, unspezifische Allgemeinsymptome oder frühzeitige Beeinträchtigungen der Hirnfunktionen, erschweren die Diagnose und verzögern eine rechtzeitige und adäquate Therapie [8], [9], [10].

Ältere Patienten mit bakteriellen Infektionen weisen wegen eingeschränkter lokaler und systemischer Reaktionen auf die Infektion andere klinische Merkmale auf als junge Patienten. Die Symptome einer akuten Infektion beim älteren Patienten sind in der Regel „unspezifisch“ und „atypisch“. Das Kardinalsymptom einer bakteriellen Infektion, Fieber, ist in über 30% der Fälle nicht vorhanden [11]. Die üblichen laborchemischen Marker für die Detektion einer Infektion, wie Leukozytenzahl oder C-reaktives Protein (CRP), können initial ebenfalls häufig normal oder nur minimal verändert sein [12]. CRP und Leukozytenzahl sind daher bei geriatrischen Patienten unzuverlässige Parameter [13].

Tabelle 1: Definition des geriatrischen Patienten [46]

<p>Geriatrische Patienten sind definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geriatrietypische Multimorbidität und • höheres Lebensalter* (überwiegend 70 Jahre oder älter) <ul style="list-style-type: none"> * die geriatrietypische Multimorbidität ist hierbei vorrangig vor dem kalendarischen Alter zu sehen; • oder allein durch das Alter 80 Jahre oder älter* <ul style="list-style-type: none"> * auf Grund der alterstypisch erhöhten Vulnerabilität, z.B. wegen <ul style="list-style-type: none"> – des Auftretens von Komplikationen und Folgeerkrankungen, – der Gefahr der Chronifizierung sowie – des erhöhten Risikos eines Verlustes der Autonomie mit Verschlechterung des Selbsthilfestatus
--

Tabelle 2: Pharmakokinetik und physiologisches Altern

Pharmakokinetik	Altersphysiologische Veränderungen	Veränderung
Resorption	Magensaftproduktion ↓ Magen-Darm-Motilität ↓ Magenentleerungsgeschwindigkeit ↓ Gastrointestinale Durchblutung ↓ First-Pass-Effekt ↓	Konzentration säurelabiler Arzneistoffe ↑ Konzentration schwacher Säuren ↓ Verzögerte Resorption
Verteilung	Anteil Körperfett ↑ Anteil Körperwasser ↓ Muskelmasse ↓ Herzleistung ↓ Albumin ↓	Verteilungsvolumen von hydrophilen Arzneistoffen ↓ Verteilungsvolumen von lipophilen Arzneistoffen ↑
Hepatische Metabolisierung	Leberdurchblutung ↓ Lebermasse ↓	Hepatische Clearance ↓ Halbwertszeit ↑
Renale Elimination	Nierendurchblutung ↓ Glomeruläre Filtrationsrate ↓ Tubuläre Exkretion und Rückresorption ↓	Renale Clearance ↓ Halbwertszeit ↑ Gefahr der Kumulation

Schwerpunkte Antibiotika-assoziiertes Nebenwirkungen im Alter

Durch physiologische Veränderungen ergeben sich im Alter Auswirkungen auf die Pharmakokinetik. Dies betrifft sowohl die Freisetzung und Resorption des Arzneistoffes als auch die Verteilung durch die Verschiebung von Fett- und Wassermasse im Alter und die (vornehmlich renale) Wirkstoffelimination. Eine Zusammenfassung der wichtigsten altersbedingten Veränderungen mit Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Antiinfektiva zeigt Tabelle 2.

Über 30% der Menschen >70 Jahre haben mindestens fünf chronische Erkrankungen [10]. Ein extensiver Gebrauch von verschriebenen und rezeptfreien OTC (=over-the-counter)-Medikamenten sowie von pflanzlichen Präparationen ist typisch für alte Menschen. So nehmen 25% der Frauen über 65 Jahre (USA) fünf verordnete Medikamente und 12% zehn oder mehr Medikamente ein. Dies erhöht zwangsläufig das Komplikationsrisiko [14].

Ähnliche Daten liegen für Deutschland vor. Über 70-Jährige nehmen durchschnittlich drei verschiedene Medikamente pro Tag ein, die 80- bis 85-Jährigen erhalten die höchste Anzahl pro Tag [15], 35% der >70-Jährigen erhalten 5 bis 8, 15% mehr als 13 verschiedene Medikamente [16]. Zusätzliche pflanzliche oder sonstige Nahrungsergänzungsmittel nahmen 14% (1998) [17] bzw. 26–27% (2002) [18], [19] der untersuchten Älteren ein.

Eine fiktive 79-jährige Patientin mit fünf der häufigsten Komorbiditäten (COPD, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, Osteoporose, Osteoarthritis) erhält entsprechend den Leitlinien (USA 2005) täglich 12 Medikamente, nach komplizierten Einnahmeregeln mit unvorhersehbaren Interaktionen zwischen Krankheiten und Medikamenten bzw. zwischen Medikamenten und mit zahlreichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen [20].

Nebenwirkungen von Medikamenten sind bei älteren Patienten generell bis zu 3-mal häufiger als bei 30-Jährigen [21]. Bei der Einnahme von bis zu 5 Medikamenten besteht ein UAW-Risiko (Unerwünschte Arzneimittelwirkungen) von 4%, bei 6–10 Medikamenten von 10% und bei 11–15 Medikamenten von 28% [22]. UAWs finden sich insgesamt bei 14,6–35% der alten Patienten. 20–25% der geriatrischen stationären Aufnahmen sind ursächlich Folge von UAWs. Antikoagulanzen, Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID), Antidiabetika, Diuretika und Digitalisglykoside sind am häufigsten mit UAWs assoziiert, die zur stationären Aufnahme führen [23]. Interaktionen spielen bei rund 40% der UAWs eine Rolle. Ein niedriges Körpergewicht ist besonders häufig mit UAWs assoziiert. Über 80% der UAW-assoziierten stationären Aufnahmen sind vermeidbar [24], [25].

Prävalenz von inadäquaten Verordnungen

Daten aus den USA, Kanada und Europa belegen einen hohen Anteil „Potentiell Inadäquater Medikationen“ (PIM) bei alten Patienten, z.B. in den USA 1994: 23,5%, USA 1996: 20% (davon 3% aus der Beers-Liste (historisch die erste publizierte PIM-Liste) der 11 „always avoid“-Präparate mit erhöhtem Risiko für Hospitalisation und Tod), USA 2002: 19%, Europa 2005: ~20%. Der typische Patient für Polypharmazie mit erhöhtem Anteil inadäquater Medikamente ist weiblich, >85 Jahre alt, alleinlebend und hat einen geringen Gesundheitsstatus sowie niedrigen sozialen Status [26], [27].

Die Beers Criteria [28] umfassen eine Liste inadäquater Medikationen bestehend aus drei Gruppen: „always avoid“ (11 Medikamente), „rarely appropriate“ (8 Medikamente) und „some indication, but often misused“ (14 Medikamente). In Anlehnung an diese Kriterien sind revidierte PIM-Listen in den USA, Frankreich, den Niederlanden und Kanada publiziert worden [29], [30], [31], [32]. Das Risiko für UAW, die zur stationären Aufnahme von älteren Patienten führen, ist demnach dann besonders erhöht, wenn mehrere Arzneimittel gleichzeitig eingenommen werden (Interaktionsrisiko). Multimedikation, Verordnung von Neuroleptika oder Antidementiva sind signifikante Risikofaktoren für UAWs bei Menschen aus Altenheimen [33]. Eine auf die Verhältnisse in Deutschland zugeschnittene Aufstellung stellt die PRISCUS-Liste dar. Sie umfasst 83 Wirkstoffe, die als potenziell ungeeignet für Senioren gelten, und aus 18 verschiedenen Arzneistoffklassen eines breiten Spektrums an Behandlungsgebieten entstammen [34], [35]. Allerdings wird hier zu Antibiotika mit Ausnahme von Nitrofurantoin keine dezidierte Stellung bezogen.

Durch die Polypharmazie kommt es generell zu einer Risikoerhöhung für unerwünschte Wirkungen, und die Gefahr von klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen steigt. Dies ist auch für einige Antiinfektiva, die zu einer bestehenden Multimedikation hinzugefügt werden, beschrieben. Um diese potentiellen Risiken zu minimieren, sollte hierauf bei Entscheidungen zur antiinfektiven Arzneimitteltherapie mit einer erhöhten Aufmerksamkeit geachtet werden.

Die Behandlung alter Patienten mit einer bakteriellen Infektionskrankheit bedeutet deshalb typischerweise, einer langen Liste von verschiedenen Medikamenten mit zum Teil unübersichtlichem Interaktionspotenzial und verschiedenen UAWs eine weitere Substanz, ein Antibiotikum, hinzuzufügen, welches möglicherweise selbst über eigene Nebenwirkungen sowie ein eigenes Interaktionspotenzial verfügt.

Dies kann dann schnell zu behandlungsbedürftigen und zum Teil lebensbedrohlichen Situationen führen [36].

Antibiotika-Verordnungen für alte Patienten

Die Bewertung der verschiedenen Antibiotika-Klassen (bzw. einzelner Substanzen daraus) erfolgt nach spezifischen dem Alter des Patienten angepassten Aspekten und Risiken (siehe Tabelle 3).

Beurteilung der Nierenfunktion im Alter

Die Veränderung der renalen Eliminationsfunktion stellt die klinisch bedeutsamste Veränderung einer Körperfunktion im Hinblick auf die Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Arzneistoffen dar und tritt mit höherem Alter zwangsläufig auf [37]. Der durchschnittliche renale Blutfluss verringert sich um etwa 10% pro Alters-Dekade von 600 ml/min pro 1,73 m² in der 4. Dekade auf etwa 300 ml/min pro 1,73 m² in der 9. Dekade. Parallel dazu verringert sich die glomeruläre Filtrationsrate um rund 10% pro Dekade. Da gleichzeitig die Kreatinin-Produktion in Abhängigkeit vom progredienten Verlust an Muskelmasse im Alter sinkt, bleibt der Serum-Kreatinin-Spiegel konstant. Kreatinin-Spiegel im oberen Normbereich weisen daher auf eine bereits bestehende Nierenfunktions-einschränkung hin. Ein Anstieg des Serum-Kreatinin ist bei der Entscheidung über Antibiotika-Dosierungen besonders kritisch zu berücksichtigen. Viele Labore geben die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) auf der Basis einer Berechnung nach der MDRD-Formel (MDRD=Modification of Diet in Renal Disease Study) an. Diese Formel wurde im Rahmen der MDRD-Studie allerdings nicht bei Personen über 70 Jahre validiert. Auch die alternative Formel nach Cockcroft-Gault zeigt erhebliche Limitationen der GFR-Berechnung in Abhängigkeit vom Alter und bei großen Abweichungen des Körpergewichtes auf. In vergleichenden Untersuchungen zeigten die GFR-Abschätzungen auf der Basis eines 24-Stunden-Sammelurins die besten Resultate, wenn auch mit einer Tendenz zur Überschätzung. In der Praxis bestehen jedoch erhebliche Einschränkungen der Methode durch Sammelfehler. Eine weitere Alternative ist die Cystatin-C-Bestimmung, die sich durch Unabhängigkeit von Alter und Muskelmasse auszeichnet [38], wobei auch dieser Parameter kontrovers diskutiert wird [39]. Am zuverlässigsten scheint diese Methode im Bereich einer beginnenden Nierenfunktions-einschränkung zu sein, bei der sich noch keine Erhöhungen des Kreatinins zeigen. Insgesamt weisen sämtliche Bestimmungsmethoden der Nierenfunktion bei alten Menschen deutliche Limitationen auf. Eine Überschätzung der glomerulären Filtrationsrate sollte deshalb durch einen zurückhaltenden Gebrauch potenziell nephrotoxischer Substanzen kompensiert werden [40].

Tabelle 3: Bewertung der einzelnen Antibiotikaklassen bzw. einzelner Substanzen daraus nach Nebenwirkungen und Interaktionsrisiken im Alter

Nebenwirkungs- und Interaktionsrisiken	Kritische Substanzen	Konkrete UAWs; Bemerkungen	Literatur
<i>Clostridium-difficile</i> -Selektion	<p>Hohes Risiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clindamycin • Cephalosporine (Breitspektrum) • Fluorchinolone (Risiko für hypervirulente <i>C.-difficile</i>-Stämme) • Carbapeneme <p>Weniger hohes Risiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aminopenicilline, insbesondere in Kombination mit Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI), Acylaminopenicilline ± BLI <p>Moderates Risiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmalspektrum-Penicilline • Makrolide, Cotrimoxazol <p>Geringes Risiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol • Vancomycin, Teicoplanin • Daptomycin, Fosfomycin • Aminoglykoside, • Tetracycline, Glycylcycline 	Grundsätzlich sind alle Antibiotika mit dem Risiko einer <i>Clostridium-difficile</i> -Selektion assoziiert. Es lassen sich Substanzen mit hohem, moderatem und niedrigem Risiko abgrenzen. Auch die therapeutisch eingesetzten Antibiotika haben ein immanentes Selektionsrisiko, so dass die prophylaktische Gabe z.B. von Metronidazol zusätzlich zur Antibiotika-Therapie nicht indiziert ist. Ein Antibiotikum, welches in der Vorgeschichte eine <i>C.-difficile</i> -Kolitis verursacht hat, sollte zukünftig strikt vermieden werden (Anamnese!).	[47], [48], [49]
Neuropsychiatrische Nebenwirkungen	Fluorchinolone, Metronidazol, Carbapeneme (besonders Imipenem), hochdosierte Penicilline (besonders Penicillin G ≥30 Mega), Cephalosporine (besonders Cefazolin)	Neuropathie, Enzephalopathie, Delir, Krämpfe Das Alter selbst ist ein bedeutender Risikofaktor; bei vorbestehender ZNS-Schädigung erhöhtes Delir-Risiko bereits bei geringer Noxe. Antiinfektiva-Nebenwirkungen und Begleitsymptome der Infektion selbst lassen sich nicht immer abgrenzen.	[50], [51], [52]
	Linezolid	Serotoninsyndrom, periphere Neuropathien	
	Clarithromycin, Sulfamethoxazol	Psychosen	
	Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, Streptomycin	Ototoxizität, Neurotoxizität Die Neurotoxizität der Aminoglykoside besteht im Wesentlichen in einer Cochlear- und Vestibularis-Toxizität, seltener in einer neuromuskulären Blockade. Die Ototoxizität wird durch eine Begleitmedikation mit Schleifendiuretika, Vancomycin, aber auch durch laute Umgebungsgerausche verstärkt.	
	Isoniazid	Vitamin-B6-Antagonist, Enzephalopathie, Ataxie, periphere Neuropathie, Krämpfe, Prävention durch Vitamin-B6-Gabe (fixe Kombination als Tuberkulostatikum)	
Interaktionen mit Psychopharmaka			
	Makrolide, Fluorchinolone und Azol-Antimykotika	Verstärkung anticholinergischer und serotoninergischer Symptome durch CYP-3A4 oder 1A2-Inhibition	[53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66]
	Linezolid	Synergistische Verstärkung serotoninergischer Effekte insbesondere von Antidepressiva vom SSRI-Typ, aber auch tri- und tetracyclischer Antidepressiva CAVE: Lange Liste potentiell serotoninergischer Substanzen u.a. Opiode, Katecholamine, Amphetamine, Kokain, Lithium, Tryptophan, Valproat	

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Bewertung der einzelnen Antibiotikaklassen bzw. einzelner Substanzen daraus nach Nebenwirkungen und Interaktionsrisiken im Alter

Nebenwirkungs- und Interaktionsrisiken	Kritische Substanzen	Konkrete UAWs; Bemerkungen	Literatur
Interaktionen mit anderen wichtigen Arzneimitteln			
Bei Antikoagulation mit Phenprocoumon	Cephalosporine, Amoxicillin/Clavulansäure, Cotrimoxazol, Clarithromycin, Azol-Antimykotika (CYP-3A4-Inhibition)	INR-Anstieg = Blutungsrisiko erhöht	
	Rifampicin (CYP-3A4-Induktion)	INR-Abfall = Thrombose- und Embolierisiko erhöht Die Induktion führt auch zum Wirkverlust weiterer CYP-abhängiger Substanzen z.B. Calciumantagonisten, Theophyllin, Phenytoin und verschiedener Psychopharmaka.	
Bei Antikoagulation mit neuen oralen Antikoagulanzen	Makrolide (nicht Azithromycin) Azol-Antimykotika und einige HIV-Virustatika (Proteasen-Inhibitoren) durch CYP3A4- und P-Glykoprotein-Inhibition bei Rivaroxaban und Apixaban, P-gp-Inhibition bei Dabigatran	Blutungsrisiko erhöht	
	Rifampicin (CYP-Induktion)	Wirkungsverlust der Antikoagulation	
Bei Lipidsenkung mit CSE-Hemmern	Makrolide (CYP-3A4-Hemmung); Daptomycin (Synergismus)	Rhabdomyolyse	
Bei antihypertensiver Therapie mit Calciumantagonisten (Dihydropyridine)	Makrolide (CYP-3A4-Hemmung)	Hypotonie, Reflertachykardie	
Bei antiobstruktiver Therapie mit Theophyllin oder Einnahme von Coffein	Fluorchinolone (CYP-1A2-Hemmung)	gesteigerte ZNS-Erregbarkeit	
Bei diuretischer Therapie mit Schleifendiuretika, bei antiphlogistischer Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika, bei Gabe von Cisplatin oder Amphotericin B	Aminoglykoside, Glykopeptide und Beta-Lactam-Antibiotika	Verstärkung der nephrotoxischen Effekte	
	Aminoglykoside und Erythromycin	Verstärkung der Ototoxizität	
Bei Therapie mit Antidepressiva	Fluorchinolone (synergistisch oder CYP-1A2-Inhibition), Linezolid (synergistisch), Makrolide (CYP-3A4-Inhibition)	Verstärkung anticholinerg, serotoninerger oder unspezifisch neuropsychiatrischer Nebenwirkungen	
	Penicilline	Keine klinisch relevanten Interaktionen mit den hepatischen CYP-Systemen	
	Eine Ausnahme ist eine CYP-3A4-Induktion durch Flucloxacillin	Bei längerer Therapiedauer von 2–3 Wochen Wirkverlust von CYP-3A4-abhängigen Substraten wie z.B. Phenprocoumon	
	Erythromycin und Clarithromycin	Hemmung des hepatischen CYP-3A4-Systems kann zu bedrohlicher Toxizität zahlreicher Substanzen führen, deren hepatische Elimination gehemmt wird. Hierzu zählen insbesondere zahlreiche Psychopharmaka wie Risperidon, Clozapin, Clomipramin, Antikonvulsiva wie Phenytoin, Carbamazepin und Valproinsäure sowie u.a. Simvastatin und andere Statine, Theophyllin, Warfarin und einige Anti-HIV-Mittel. Das geringste Interaktionspotenzial hat Azithromycin.	

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Bewertung der einzelnen Antibiotikaklassen bzw. einzelner Substanzen daraus nach Nebenwirkungen und Interaktionsrisiken im Alter

Nebenwirkungs- und Interaktionsrisiken	Kritische Substanzen	Konkrete UAWs; Bemerkungen	Literatur
QT-Verlängerung	Fluorchinolone, Makrolide, Metronidazol	Besonders bei Polypharmazie zusammen mit Betablockern, Antiarrhythmika, Psychopharmaka, Phenytoin Ergänzend müssen hier die Azole erwähnt werden, die ein nicht unerhebliches Risiko der QT-Verlängerung bergen und über die Hemmung von CYP450 mit vielen anderen Arzneimitteln in unerwünschte Interaktion treten und deren QT-Verlängerungspotential zusätzlich steigern.	
Nephrotoxizität	Aminoglykoside, Glykopeptide, Cotrimoxazol, Nitrofurantoin, alle Beta-Lactam-Antibiotika, insbesondere Penicilline und Cephalosporine	Interstitielle Nephritis in <1%; Dosisanpassung der meisten Antibiotika an die verringerte Nierenfunktion, von den Fluorchinolonen nur Ofloxacin/Levofloxacin ab einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min und Ciprofloxacin ab <30 ml/min. Cotrimoxazol kann durch einen inhibitorischen Effekt auf die renale Aldosteron-Wirkung zu lebensbedrohlicher Hyperkaliämie führen, insbesondere bei Kombination mit Thiazid-Diuretika und ACE-Hemmern.	[67], [68], [69], [70], [71]
Ototoxizität	Aminoglykoside, Erythromycin, seltener Clarithromycin Glykopeptide	transienter Hörverlust bei hohen Dosen bzw. bei Gabe in der Niereninsuffizienz Auch Glykopeptide haben eine ototoxische Nebenwirkung durch irreparable Schädigung der Hörschnecke. Das Risiko steigt enorm bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz.	
Hepatotoxizität	Rifampicin, Amoxicillin/Clavulansäure, Isoxazolylpenicilline, Erythromycin Fluorchinolone	In 1 bis 10 % leichter Transaminasen-Anstieg, der in den meisten Fällen weder einen Therapieabbruch noch eine Dosisreduktion erfordert. Wegen einzelner schwerwiegender, zum Teil tödlicher Leberkomplikationen wurden orales Moxifloxacin und Levofloxacin auf einen Reservestatus bei Versagen alternativer Antibiotika in der Therapie nicht lebensbedrohlicher Infektionen wie Bronchitis, Sinusitis und ambulant erworbene Pneumonie zurückgestuft. Ein Monitoring der Leberwerte unter einer Fluorchinolon-Therapie ist daher essenziell. Dosisanpassung nur bei schwerer Leberinsuffizienz	
Fehl- und Unterernährung sowie bei Exsikkose	Makrolide, Clindamycin, Ciprofloxacin, Minocyclin, Metronidazol, Linezolid, Tigecyclin	Dosierung nach Nieren-Clearance und physiologischen Parametern reduzieren	[72]
Multiresistenz-Induktion oder -Selektion (Kollateralschäden)	Kritische Antibiotika besonders Fluorchinolone, Cephalosporine, Vancomycin	Siehe andere Kapitel	
Seltene Nebenwirkungen mit hohem Morbiditätsrisiko	Fluorchinolone Linezolid Meropenem bei gleichzeitiger Valproat-Therapie	Achillessehnenruptur Serotoninsyndrom Status epilepticus durch Valproat-Wirkverlust	[73]

Antibiotika-Resistenzen im Alter

Sämtliche Faktoren, die mit dem Risiko von Besiedlung oder Infektion durch multiresistente Erreger assoziiert sind, gewinnen im Alter eine zunehmende Bedeutung. Multimorbidität und spezifische Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder COPD, antimikrobielle Vortherapien, vorbestehende Krankenhausaufenthalte, Versorgung in Pflegeheimen, Rehabilitationseinrichtungen und sonstigen tertiären Versorgungsstrukturen, Träger invasiver „devices“ wie enterale Ernährungs sonden, zentrale Venenverweilkatheter, Trachealkanülen und Harnwegskatheter, andere ambulante nosokomiale Risiken wie Dialyse, Versorgung chronischer Ulzera oder sonstige Pflegebedürftigkeit und vorbestehende Kolonisation kumulieren mit steigendem Alter. Erwartungsgemäß treten bei Bewohnern von Pflegeheimen in Abhängigkeit ihrer Funktionseinschränkungen vermehrt resistente Erreger auf [41], [42]. Das Risiko für Multiresistenz stellt im Falle einer Infektion besondere Anforderungen an die Verordnung einer adäquaten Antibiotika-Therapie, sei es durch die Wahl eines geeigneten Breitspektrum-Antibiotikums oder durch eine geeignete Kombinationsstrategie. Bei einer inadäquaten Therapie besteht die Gefahr eines verlängerten Krankenhausaufenthaltes, von erhöhten Kosten und im schlimmsten Fall einer erhöhten Krankenhausletalität [43], [44]. Das Multiresistenzrisiko muss individuell erfasst werden, eine pauschale Annahme eines altersbedingt erhöhten MRE-Risikos ohne Würdigung der individuellen Risikofaktoren führt zu inadäquater Übertherapie mit Breitspektrum-Antibiotika.

Schlussfolgerung

Grundsätzlich kann der Einsatz von Antibiotika bei älteren Patienten nach den gleichen Prinzipien wie bei jüngeren erfolgen. Es gibt kein Antibiotikum, welches grundsätzlich als inadäquat für ältere Menschen angesehen werden muss.

Die Auswahl und die Dosierung von Antibiotika müssen allerdings den generellen medizinischen Problemen des hohen Alters in Verbindung mit den physiologischen Veränderungen angepasst werden. Dabei spielt das in den letzten Jahren gestiegene Risiko durch resistente und multiresistente Infektionserreger im Kontext multipler Krankenhausaufenthalte und antibiotischer Vortherapien eine zunehmende Rolle.

Aufgrund des häufigeren Auftretens und der potenziell gravierenden Konsequenzen von Antibiotika-Nebenwirkungen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW) bei älteren im Vergleich zu jüngeren Patienten sind folgende Schritte zur Optimierung essentiell: Strenge Entscheidung über die Indikation an sich, Wahl des besten Antibiotikums auch unter Berücksichtigung seltener, dafür aber im Alter bedrohlicher Nebenwirkungen, Festlegung der richtigen Dosis, des Dosierungsintervalls und der kürzest möglichen Dauer entsprechend dem physiologischen Status des Patienten sowie Monitoring von Effektivität

und Toxizität zur frühen Erkennung erwarteter und unerwarteter Nebenwirkungen. Geriatrische Patienten sind durch die ihnen eigene Frailty, also das Syndrom der Gebrechlichkeit, in hohem Maße gefährdet, einen komplikationsreichen Verlauf mit einer erschwerten Rekonvaleszenz und einer höheren Mortalität zu erleiden [45]. Daher müssen Empfehlungen die besonderen Bedingungen der antibiotischen Therapie bei alten Patienten reflektieren.

Anmerkung

Dies ist das fünfzehnte 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. Tesch-Römer C, Engstler H, Wurm S. Altwerden in Deutschland. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2006. DOI: 10.1007/978-3-531-90138-1
2. Afilalo J, Steele R, Manning WJ, Khabbaz KR, Rudski LG, Langlois Y, Morin JF, Picard MH. Derivation and Validation of Prognosis-Based Age Cutoffs to Define Elderly in Cardiac Surgery. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016 Jul;9(4):424-31. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002409
3. Stenqvist C, Madsen CM, Riis T, Jørgensen HL, Duus BR, Lauritzen JB, van der Mark S. Orthogeriatric Service Reduces Mortality in Patients With Hip Fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2016 Jun;7(2):67-73. DOI: 10.1177/2151458515625296
4. Beckett CL, Harbarth S, Huttner B. Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jan;21(1):3-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.08.018
5. Rossio R, Franchi C, Ardoino I, Djade CD, Tettamanti M, Pasina L, Salerno F, Marengoni A, Corrao S, Marcucci M, Peyvandi F, Biganzoli EM, Nobili A, Mannucci PM; REPOSI Investigators. Adherence to antibiotic treatment guidelines and outcomes in the hospitalized elderly with different types of pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2015 Jun;26(5):330-7. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.04.002
6. Hepper HJ, Sieber C, Cornel S, Walger P, Peter W, Bahrman P, Philipp B, Singler K, Katrin S. Infections in the elderly. *Crit Care Clin*. 2013 Jul;29(3):757-74. DOI: 10.1016/j.ccc.2013.03.016
7. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Dalhoff K, Gatermann S, Kolditz M, Krüger S, Lorenz J, Pletz M, de Roux A, Schaaf B, Schaberg T, Schütte H, Welte T. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016 [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention – Update 2016]. *Pneumologie*. 2016 Mar;70(3):151-200. DOI: 10.1055/s-0042-101873

8. Böhm K, Tesch-Römer C, Ziese T, editors. *Gesundheit und Krankheit im Alter*. Berlin: RKI; 2009. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/alter_gesundheit.html
9. Glaeske G, Trittin C, editors. *Weichenstellung: Altern in unserer Gesellschaft*. Neue Herausforderungen für das Gesundheitswesen. [Beiträge des 2. Medizinkongresses der Gmünder ErsatzKasse GEK und des Zentrums für Sozialpolitik der Universität Bremen 2007]. St.-Augustin: Asgard; 2008. (GEK-Edition Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; 62). DOI: 10.4126/FRL01-006401684
10. Mayer KU, Baltes PB, editors. *Die Berliner Altersstudie*. Berlin: Akademie Verlag; 1996.
11. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis*. 2000 Jul;31(1):148-51. DOI: 10.1086/313896
12. Simonetti AF, Viasus D, Garcia-Vidal C, Carratalà J. Management of community-acquired pneumonia in older adults. *Ther Adv Infect Dis*. 2014 Feb;2(1):3-16. DOI: 10.1177/2049936113518041
13. Hortmann M, Singler K, Geier F, Christ M. Erkennen von Infektionen beim älteren Notfallpatienten [Recognition of infections in elderly emergency patients]. *Z Gerontol Geriatr*. 2015 Oct;48(7):601-7. DOI: 10.1007/s00391-015-0903-2
14. Nordheim J, Maaz A, Winter MHJ, Kuhlmeier A, Hofmann W. Vielnutzung von Krankenversicherungsleistungen im Alter – eine Analyse von Krankenhaus- und Arzneimitteldaten. *Z Evid Fortb Qual Gesundheitswesen*. 2006;100(8):609-15.
15. Paffrath U, Schwabe D, editors. *Arzneiverordnungsreport (AVR)*. Berlin: Springer Verlag; 2005.
16. Glaeske G, Janhsen K. *GEK Arzneimittelreport*. Asgard: St Augustin; 2005. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; 36). Available from: <https://www.barmer.de/blob/38794/69caad9cdc56978154af12bdac7aa874/data/pdf-arzneimittel-report-2005.pdf>
17. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002 Jan;287(3):337-44. DOI: 10.1001/jama.287.3.337
18. Kelly JP, Kaufman DW, Kelley K, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent trends in use of herbal and other natural products. *Arch Intern Med*. 2005 Feb;165(3):281-6. DOI: 10.1001/archinte.165.3.281
19. Nahin RL, Fitzpatrick AL, Williamson JD, Burke GL, Dekosky ST, Furberg C; GEM Study Investigators. Use of herbal medicine and other dietary supplements in community-dwelling older people: Baseline data from the ginkgo evaluation of memory study. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Nov;54(11):1725-35. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00942.x
20. Bolon M, Weber SG. General Principles of antimicrobial selection. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana A, editors. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. New York, Chicago: Mc Craw Hill Medical; 2009. p. 1517-30.
21. Veehof LJ, Stewart RE, Meyboom-de Jong B, Haaijer-Ruskamp FM. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999 Sep;55(7):533-6. DOI: 10.1007/s002280050669
22. Nash DB, Koenig JB, Chatterton ML. *Why the elderly need individualized pharmaceutical care*. Philadelphia: Office of Health Policy and Clinical Outcomes / Thomas Jefferson University, April 2000. Available from: <https://www.npcnow.org/system/files/research/download/Why-the-Elderly-Need-Individualized-Pharmaceutical-Care.pdf>
23. Thürmann PA, Werner U, Hanke F, Schmiedl S, Drewelow B, Hippus M, et al. Arzneimittelrisiken bei hochbetagten Patienten: Ergebnisse deutscher Studien. In: 31 Interdisziplinäres Forum der Bundesärztekammer „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“; 2007 Jan 11-13; Berlin. Cologne: Deutscher Ärzte-Verlag; 2007. p. 216-24.
24. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002 Apr;24(2):46-54. DOI: 10.1023/A:1015570104121
25. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *BMJ*. 2004 Jul;329(7456):15-9. DOI: 10.1136/bmj.329.7456.15
26. Rochon PA, Lane CJ, Bronskill SE, Sykora K, Anderson GM, Mamdani MM, Gurwitz JH, Dhalla IA. Potentially inappropriate prescribing in Canada relative to the US. *Drugs Aging*. 2004;21(14):939-47. DOI: 10.2165/00002512-200421140-00004
27. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, Meyer GS. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*. 2001 Dec 12;286(22):2823-9. DOI: 10.1001/jama.286.22.2823
28. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991 Sep;151(9):1825-32. DOI: 10.1001/archinte.1991.00400090107019
29. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*. 1997 Jul;157(14):1531-6. DOI: 10.1001/archinte.1997.00440350031003
30. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003 Dec 8-22;163(22):2716-24. DOI: 10.1001/archinte.163.22.2716
31. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Aug;63(8):725-31. DOI: 10.1007/s00228-007-0324-2
32. McLeod PJ, Huang AR, Tamblin RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*. 1997 Feb;156(3):385-91.
33. Hanke F, Szymanski J, Jaehde U, Thürmann PA. Drug-related problems in nursing homes – a prospective study [Abstract 8th Annual Congress of Clinical Pharmacology]. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(10):500.
34. Holt S, Thürmann PA. Erstellung einer Liste potentiell inadäquater Medikation für ältere multimorbide Patienten. In: 7. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung des Deutschen Netzwerks für Versorgungsforschung. Köln, 16.-18.10.2008. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2008. DocP6.9. Available from: <http://www.egms.de/de/meetings/dkvf2008/08dkvf182.shtml>
35. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Aug;107(31-32):543-51. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0543
36. Dormann H, Sonst A, Müller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B, Plank-Kiegele B, Kirchner M, Hartmann N, Bürkle T, Maas R. Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Mar;110(13):213-9. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0213

37. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Feb;113(6):85-91. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0085
38. Ferraro S, Pasqualetti S, Carnevale A, Panteghini M. Cystatin C provides a better estimate of the effect of glomerular filtration rate on serum human epididymis protein 4 concentrations. *Clin Chem Lab Med.* 2016 Oct;54(10):1629-34. DOI: 10.1515/cclm-2015-1272
39. Colantonio LD, Tanner RM, Warnock DG, Gutiérrez OM, Judd S, Muntner P, Bowling CB. The role of cystatin-C in the confirmation of reduced glomerular filtration rate among the oldest old. *Arch Med Sci.* 2016 Feb;12(1):55-67. DOI: 10.5114/aoms.2016.57580
40. Wiggins J, Patel SR. Changes in Kidney Function. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana A, editors. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. New York, Chicago: Mc Craw Hill Medical; 2009. p. 1009-15.
41. Min L, Galecki A, Mody L. Functional disability and nursing resource use are predictive of antimicrobial resistance in nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Apr;63(4):659-66. DOI: 10.1111/jgs.13353
42. Etherton-Beer CD, Inglis T, Waterer G. Prevalence of oropharyngeal antibiotic-resistant flora among residents of aged care facilities: a pilot study. *Respirology.* 2015 Oct;20(7):1139-41. DOI: 10.1111/resp.12545
43. Bolon M, Weber SG. General Principles of antimicrobial selection. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana A, editors. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. New York, Chicago: Mc Craw Hill Medical; 2009. p. 1517-30.
44. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999 Feb;115(2):462-74. DOI: 10.1378/chest.115.2.462
45. Bauer JM, Sieber CC. Frailty: ein neues Syndrom mit hoher Relevanz für den Arzt in einer alternden Gesellschaft. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;112(2):1-4.
46. Singler K, Heppner HJ. Besonderheiten des älteren Notfallpatienten. *Notfall Rettungsmed.* 2012;15(3):255-64. DOI: 10.1007/s10049-012-1591-8
47. Levy DG, Stergachis A, McFarland LV, Van Vorst K, Graham DJ, Johnson ES, Park BJ, Shatin D, Clouse JC, Elmer GW. Antibiotics and *Clostridium difficile* diarrhea in the ambulatory care setting. *Clin Ther.* 2000 Jan;22(1):91-102. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)87980-1
48. Gordon D, Young LR, Reddy S, Bergman C, Young JD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in patients receiving high-risk antibiotics with or without a proton pump inhibitor. *J Hosp Infect.* 2016 Feb;92(2):173-7. DOI: 10.1016/j.jhin.2015.10.009
49. Ostrowsky B, Ruiz R, Brown S, Chung P, Koppelman E, van Deusen Lukas C, Guo Y, Jalon H, Sumer Z, Araujo C, Sirtalan I, Brown C, Riska P, Currie B. Lessons learned from implementing *Clostridium difficile*-focused antibiotic stewardship interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Oct;35 Suppl 3:S86-95. DOI: 10.1086/677828
50. Lally L, Mannion L. The potential for antimicrobials to adversely affect mental state. *BMJ Case Rep.* 2013 Jul 5;2013. pii: bcr2013009659. DOI: 10.1136/bcr-2013-009659
51. Ben-Chetrit E, Rothstein N, Munter G. Ciprofloxacin-induced psychosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Aug;57(8):4079. DOI: 10.1128/AAC.00672-13
52. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther.* 2014 Nov;36(11):1489-511.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.09.020
53. Sakai Y, Naito T, Arima C, Miura M, Qin L, Hidaka H, Masunaga K, Kakuma T, Watanabe H. Potential drug interaction between warfarin and linezolid. *Intern Med.* 2015;54(5):459-64. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3146
54. Lippi G, Favaloro EJ, Mattiuzzi C. Combined administration of antibiotics and direct oral anticoagulants: a renewed indication for laboratory monitoring? *Semin Thromb Hemost.* 2014 Oct;40(7):756-65. DOI: 10.1055/s-0034-1381233
55. Lane MA, Zeringue A, McDonald JR. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans. *Am J Med.* 2014 Jul;127(7):657-63.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.01.044
56. Altena R, van Roon E, Folkeringa R, de Wit H, Hoogendoorn M. Clinical challenges related to novel oral anticoagulants: drug-drug interactions and monitoring. *Haematologica.* 2014 Feb;99(2):e26-7. DOI: 10.3324/haematol.2013.097287
57. Clark NP, Delate T, Riggs CS, Witt DM, Hylek EM, Garcia DA, Ageno W, Dentali F, Crowther MA; Warfarin-Associated Research Projects and Other Endeavors Consortium. Warfarin interactions with antibiotics in the ambulatory care setting. *JAMA Intern Med.* 2014 Mar;174(3):409-16. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.13957
58. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007 Dec;5(4):345-51. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2007.12.002
59. Clark DB, Andrus MR, Byrd DC. Drug interactions between linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors: case report involving sertraline and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2006 Feb;26(2):269-76. DOI: 10.1592/phco.26.2.269
60. Serio RN. Acute delirium associated with combined diphenhydramine and linezolid use. *Ann Pharmacother.* 2004 Jan;38(1):62-5. DOI: 10.1345/aph.1D018
61. Lorenz RA, Vandenberg AM, Canepa EA. Serotonergic antidepressants and linezolid: a retrospective chart review and presentation of cases. *Int J Psychiatry Med.* 2008;38(1):81-90. DOI: 10.2190/PM.38.1.h
62. Niwa T, Morimoto M, Hirai T, Hata T, Hayashi M, Imagawa Y. Effect of penicillin-based antibiotics, amoxicillin, ampicillin, and piperacillin, on drug-metabolizing activities of human hepatic cytochromes P450. *J Toxicol Sci.* 2016 Feb;41(1):143-6. DOI: 10.2131/jts.41.143
63. Bolhuis MS, Panday PN, Pranger AD, Kosterink JG, Alffenaar JW. Pharmacokinetic drug interactions of antimicrobial drugs: a systematic review on oxazolidinones, rifamycines, macrolides, fluoroquinolones, and Beta-lactams. *Pharmaceutics.* 2011 Nov 18;3(4):865-913. DOI: 10.3390/pharmaceutics3040865
64. Niedrig D, Maechler S, Hoppe L, Corti N, Kovari H, Russmann S. Drug safety of macrolide and quinolone antibiotics in a tertiary care hospital: administration of interacting co-medication and QT prolongation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016 Jul;72(7):859-67. DOI: 10.1007/s00228-016-2043-z
65. Frommeyer G, Fischer C, Lange PS, Leitz P, Fehr M, Bogossian H, Milberg P, Eckardt L. Divergent electrophysiologic profile of fluconazole and voriconazole in an experimental whole-heart model of proarrhythmia. *Eur J Pharmacol.* 2016 Apr;776:185-90. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.02.051
66. Tholakanahalli VN, Potti A, Hanley JF, Merliss AD. Fluconazole-induced torsade de pointes. *Ann Pharmacother.* 2001 Apr;35(4):432-4. DOI: 10.1345/aph.10210

67. Paparella M, Martina V, Rizzo MA, Gallieni M. What every doctor should know about drug safety in patients with chronic kidney disease. *Contrib Nephrol.* 2015;184:24-50. DOI: 10.1159/000365821
68. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2010 Jun;170(12):1045-9. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.142
69. Mörike K, Schwab M, Klotz U. Use of aminoglycosides in elderly patients. Pharmacokinetic and clinical considerations. *Drugs Aging.* 1997 Apr;10(4):259-77. DOI: 10.2165/00002512-199710040-00003
70. Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LR, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, Sorgini Peterlini MA, Azzalis LA, Campos Junqueira VB, Fonseca FL. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Feb;19(4):694-700.
71. Shields RK, Martello JL, Potoski BA. Is vancomycin ototoxicity a significant risk? *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Oct;53(10):4572; author reply 4572-3. DOI: 10.1128/AAC.00537-09
72. Thomas JA, Burns RA. Important drug-nutrient interactions in the elderly. *Drugs Aging.* 1998 Sep;13(3):199-209. DOI: 10.2165/00002512-199813030-00003
73. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry.* 1991 Jun;148(6):705-13. DOI: 10.1176/ajp.148.6.705

Korrespondenzadresse:

Dr. Peter Walger
Hygiene, Infektionsmanagement und ABS, Bonn,
Deutschland
peter@walger.org

Bitte zitieren als

Walger P, Heppner HJ. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Antibiotika-Therapie beim alten Menschen. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc05.

DOI: 10.3205/id000049, URN: urn:nbn:de:0183-id0000497

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000049.shtml>

Veröffentlicht: 26.03.2020

Copyright

©2020 Walger 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 parenteral initial therapy of bacterial infections: Antibiotic treatment in the elderly

Abstract

This is the fifteenth 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.

Multimorbidity, an atypical symptomatology of infections in combination with multimедication, the associated interaction risks and serious consequences of synergistic side effects characterize the conditions when deciding on the use of antibiotics in old age. Strict decision regarding the indication itself, choice of the best antibiotic even considering rare side effects which may be dangerous in the elderly, determining the correct dose, dosing interval and the shortest possible duration according to the physiological status of the patient as well as monitoring effectiveness and toxicity detect expected and unexpected side effects early. Recommendations must reflect the peculiarities of antibiotic treatment in elderly patients.

Peter Walger^{1,2,3}

Hans Jürgen Heppner⁴

- 1 Hygiene, Infektionsmanagement und ABS, Bonn, Germany
- 2 Johanniter GmbH Berlin, Germany
- 3 Verbund Katholischer Kliniken Düsseldorf, Germany
- 4 Geriatrische Klinik und Tagesklinik, Helios Klinikum Schwelm, Germany

Introduction

The aging population means that the composition is shifting more and more towards older people. By 2050, it is estimated the proportion of over-65s will be at 30–40%, while at the same time the share of very elderly people (80 years and older) will rise to 15%, almost trebling [1]. This demographic change is leading to an increase in geriatric patients in all areas of medical care. So it is very important to know the basic definition of what constitutes a geriatric patient (see Table 1).

The proportion of 90-year-old patients requiring acute care is also increasing, for example in cardiac surgery [2] or geriatric trauma [3]. This requires a high level of geriatric expertise in care if it is necessary to treat concomitant or complicating infections in this vulnerable patient group [4]. Under adequate treatment the outcome is good while maintaining the patient's functional level [5]. It is therefore important to have a basic understanding of the peculiarities of anti-infective treatment in the elderly.

Multimorbidity, i.e. the simultaneous presence of several chronic diseases in need of treatment, consequently leads to multimедication and thus to the risk of synergistic side effects and undesirable interactions in antibiotic treatment.

In addition to the physiological changes in the aging human body, immune senescence also leads to a greater susceptibility to infection in this patient group. Morbidity and mortality of many infectious diseases increase with age. Infections are a major cause of death in older patients [6].

The most common cause of infection-related death in patients >65 years of age is community-acquired pneumonia (CAP), with long-term care and in particular being bed-ridden significantly increasing the risk of death [7]. Numerous other infections such as urinary tract infections, sepsis, skin and soft tissue infections, bacterial endocarditis, cholecystitis and diverticulitis show increasing incidences. Atypical clinical manifestations, for example by weakening of the fever reaction, nonspecific general symptoms or early impairments of brain function make the diagnosis more difficult and delay timely and adequate treatment [8], [9], [10].

Older patients with bacterial infections have different clinical characteristics compared to younger patients due to their limited local and systemic responses to an infection. Symptoms of acute infection in elderly patients are usually “nonspecific” and “atypical”. Fever, the cardinal symptom of a bacterial infection, is absent in over 30% of cases [11]. The usual lab markers for the detection of an infection, such as leukocyte count or C-reactive protein (CRP), may initially also be normal or only minimally altered [12]. CRP and white blood cell counts are therefore unreliable parameters in geriatric patients [13].

Key on antibiotic-associated side effects in old age

Physiological changes affect pharmacokinetics in old age. This concerns both the release and absorption of drugs

Table 1: Definition of the geriatric patient [46]

<p>Geriatric patients are defined by:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multimorbidity typical of geriatrics and • higher age* (mostly 70 years or older) <p>* <i>multimorbidity typical of geriatrics here is more significant than absolute age;</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • or solely by being 80 years or older* <p>* due to increased vulnerability typical for the age, for example because of</p> <ul style="list-style-type: none"> – the occurrence of complications and sequelae, – the danger of chronification as well as – an increased risk of a loss of autonomy with deterioration of the ability for self-help
--

Table 2: Pharmacokinetics and physiological aging

Pharmacokinetics	Age-related physiological change	Change
Absorption	Gastric juice production ↓ Gastrointestinal motility ↓ Gastric emptying rate ↓ Gastrointestinal blood flow ↓ First-pass effect ↓	Concentration of acid-labile drugs ↑ Concentration of weak acids ↓ Delayed absorption
Distribution	Proportion of body fat ↑ Proportion of body water ↓ Muscle mass ↓ Cardiac output ↓ Albumin ↓	Volume of distribution of hydrophilic drugs ↓ Volume of distribution of lipophilic drugs ↑
Hepatic metabolism	Liver blood circulation ↓ Liver mass ↓	Hepatic clearance ↓ Half-life ↑
Renal elimination	Kidney blood circulation ↓ Glomerular filtration rate ↓ Tubular excretion and reabsorption ↓	Renal clearance ↓ Half-life ↑ Risk of accumulation

as well as their distribution through the changes to fat and water mass in old age and the (mainly renal) drug elimination. A summary of the most important age-related changes affecting the pharmacokinetics of anti-infective agents is shown in Table 2.

Over 30% of people >70 years old have at least five chronic diseases [10]. Extensive use of prescribed and over-the-counter (OTC) medication and herbal preparations is typical of the elderly. For example, 25% of women over the age of 65 (in the US) take five prescribed medications and 12% use ten or more medications. This inevitably increases the risk of complications [14].

The data for Germany are similar. People over the age of 70 take an average of three different medicines per day; those aged 80 to 85 receive the highest number per day [15], 35% of those >70-year-olds receive 5 to 8 and 15% more than 13 different drugs [16]. Of the elderly studied, 14% (in 1998) also took additional herbal or other dietary supplements [17]; in 2002 this figure was 26–27% [18], [19].

A fictitious 79-year-old patient with five of the most common comorbidities (COPD, type 2 diabetes mellitus, hypertension, osteoporosis, osteoarthritis) receives 12 drugs a day according to guidelines (USA 2005), following complicated rules for administration with unpredictable interactions between diseases and medications and with numerous adverse drug reactions [20].

Side effects of medications are generally up to 3 times more common in elderly patients compared to 30 year olds [21]. When taking up to 5 medications, there is a

4% risk of ADR (adverse drug effects), with 6–10 medications this risk is 10% and with 11–15 medications 28% [22].

Overall, ADRs are found in 14.6–35% of elderly patients. 20–25% of geriatric in-patient admissions are the result of ADRs. Anticoagulants, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antidiabetics, diuretics and digitalis glycosides are most commonly associated with ADRs that lead to hospital admission [23]. Interactions play a role in around 40% of ADRs. Low body weight is associated with ADRs especially often. Over 80% of ADR-associated in-patient admissions are preventable [24], [25].

Prevalence of inadequate regulations

Data from the US, Canada and Europe show a high proportion of “potentially inadequate medications” (PIM) in elderly patients, for example in the USA 1994: 23.5% USA 1996 20% – of which 3% from the Beers list, historically the first published PIM list – of the 11 “always avoid” drugs with increased risk of hospitalization and death), USA 2002: 19% Europe 2005: ~20%. The typical polypharmacy patient with an increased incidence of inadequate medication is female, >85 years old, living alone and has low health and social status [26], [27].

The Beers Criteria [28] include a list of inadequate medications consisting of three groups: “always avoid”

(11 drugs), “rarely appropriate” (8 drugs) and “some indication but often misused” (14 drugs). Based on these criteria, revised PIM lists have been published in the US, France, the Netherlands and Canada [29], [30], [31], [32]. The risk of ADR leading to in-patient admission of elderly patients is therefore particularly high if several medicines are taken at the same time (risk of interaction). Multimедication, prescription of neuroleptics or anti-dementia drugs are significant risk factors for ADRs in nursing home residents [33]. The PRISCUS list has been tailored to the conditions in Germany. It comprises 83 drugs from 18 different drug classes, hailing from a wide range of treatment areas, that are considered potentially unsuitable for senior citizens [34], [35]. However, there is no definite position on antibiotics with the exception of nitrofurantoin.

Polypharmacy generally increases the risk of adverse events and increases the risk of clinically relevant drug interactions. This is also described for some anti-infective drugs which are added to existing multi-medication. To minimize these potential risks, this issue should receive increased attention in making decisions about anti-infective drug treatment.

The treatment of elderly patients with a bacterial infectious disease therefore typically means adding a further substance, an antibiotic, to a long list of different medications with a partially unclear potential for interactions and various ADRs, which may themselves have their own side effects as well as their own potential for interactions. This can then quickly lead to situations requiring treatment and that are sometimes life-threatening [36].

Antibiotic prescriptions for elderly patients

The assessment of the different classes of antibiotics (or individual substances thereof) is based on specific aspects and risks adapted to the age of the patient (see Table 3).

Assessment of renal function in old age

Changes to renal elimination represent the most clinically significant change in body function in terms of pharmacokinetic effects on drugs and is inevitably associated with increasing age [37]. The average renal blood flow decreases by about 10% per decade of age from 600 ml/min per 1.73 m² in the 4th decade to about 300 ml/min per 1.73 m² in the 9th decade. At the same time, the glomerular filtration rate decreases by about 10% per decade. At the same time, as creatinine production decreases with age as a result of the progressive loss of muscle mass, the serum creatinine level remains constant. Creatinine levels in the upper normal range therefore indicate an already existing restriction of kidney function. An increase in serum creatinine should be given

special consideration when determining antibiotic dosages. Many labs report the Glomerular Filtration Rate (GFR) based on calculation using the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) formula. However, this formula was not validated in the MDRD study regarding people over the age of 70. The alternative formula according to Cockcroft-Gault shows significant limitations of the GFR calculation depending on the age and large variances of the body weight. In comparative studies, GFR estimates based on a 24-hour composite urine sample showed the best results, albeit with a tendency to overestimate. In practice, however, there are significant limitations of the method due to collection errors. Another alternative is the determination of cystatin C, which is characterized by independence from age and muscle mass [38], although discussion of this parameter is also controversial [39]. This method seems to be most reliable in cases of incipient kidney function restriction where there is still no increase in creatinine. Overall, all methods of determining renal function in the elderly have clear limitations. An overestimation of the glomerular filtration rate should therefore be compensated for by a cautious use of potentially nephrotoxic substances [40].

Antibiotic resistance in old age

All factors associated with the risk of colonization or infection by multidrug-resistant agents are becoming increasingly important in old age. Multimorbidity and specific comorbidities such as diabetes mellitus or COPD, previous antimicrobial treatment, prior hospital stays, being cared for in nursing homes, rehabilitation facilities and other tertiary care structures, carriers of invasive devices such as enteral feeding tubes, central venous indwelling catheters, tracheostomy and urinary catheters, other out-patient nosocomial risks such as dialysis, chronic ulcers or other long-term care and pre-existing colonization accumulate with increasing age. As expected, residents of nursing homes show an increased incidence of resistant pathogens, depending on their functional limitations [41], [42]. The risk of multidrug resistance in the case of an infection poses special requirements for the prescription of adequate antibiotic treatment, be it through the selection of a suitable broad-spectrum antibiotic or through a suitable combination strategy. With inadequate treatment, there is a risk of prolonged hospitalization, increased costs and, in the worst case, increased hospital mortality [43], [44]. The risk of multidrug resistance has to be assessed individually, a general assumption of an age-related increased risk of MRE without appreciation of the individual risk factors leads to inadequate over-treatment with broad-spectrum antibiotics.

Table 3: Evaluation of the individual antibiotic classes or individual substances according to side effects and risk of interactions in elderly patients

Side effects and interaction risks	Critical substances	Specific ADRs; remarks	Literature
<i>Clostridium difficile</i> selection	<p>High risk:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cephalosporins (broad spectrum) • Fluoroquinolones (risk for hypervirulent strains of <i>C. difficile</i>) • Aminopenicillins, especially in combination with beta-lactamase inhibitor (BLI), acylaminopenicillins ± BLI • Clindamycin <p>Moderate risk</p> <ul style="list-style-type: none"> • Narrow spectrum penicillins • Macrolides, cotrimoxazole <p>Low risk:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metronidazole • Vancomycin, teicoplanin • Daptomycin, fosfomycin • Aminoglycosides, • Tetracyclines, glycylicycline 	Basically, all antibiotics are associated with the risk of <i>Clostridium difficile</i> selection. It is possible to distinguish substances with high, moderate and low risk. The antibiotics used therapeutically also have an inherent risk of selection, so that prophylactic administration, for example of metronidazole, in addition to antibiotic treatment is not indicated. An antibiotic, which has previously led to <i>C. difficile</i> colitis should be strictly avoided in future treatment (patient history!).	[47], [48], [49]
Neuropsychiatric side effects	Fluoroquinolones, metronidazole, carbapenems (especially imipenem), high-dose penicillins (especially penicillin G ≥30 mega), cephalosporins (especially cefazolin)	Neuropathy, encephalopathy, delirium, convulsions Age itself is a significant risk factor; in case of pre-existing CNS damage, increased delirium risk even at low noxa. Anti-infective side effects and concomitant symptoms of the infection itself cannot always be differentiated.	[50], [51], [52]
	Linezolid	Serotonin syndrome, peripheral neuropathies	
	Clarithromycin, sulfamethoxazole	Psychosis	
	Gentamicin, tobramycin, amikacin, streptomycin	Ototoxicity, neurotoxicity The neurotoxicity of aminoglycosides consists essentially of cochlear and vestibular toxicity, more rarely neuromuscular blocking. The ototoxicity is increased by an accompanying medication with loop diuretics, such as vancomycin but also by loud ambient noise.	
	Isoniazid	Vitamin B6 antagonist, encephalopathy, ataxia, peripheral neuropathy, convulsions, prevention by vitamin B6 administration (fixed combination as tuberculostatic drug)	
Interactions with psychotropic drugs			
	Macrolides, fluoroquinolones and azole anti-fungal agents	Enhancement of anticholinergic and serotonergic symptoms through CYP-3A4 or 1A2 inhibition	[53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66]
	Linezolid	Synergistic enhancement of serotonergic effects especially of SSRI-type antidepressants but also tri- and tetracyclic antidepressants BEWARE: Long list of potentially serotonergic substances including opioids, catecholamines, amphetamines, cocaine, lithium, tryptophan, valproate	

(Continued)

Table 3: Evaluation of the individual antibiotic classes or individual substances according to side effects and risk of interactions in elderly patients

Side effects and interaction risks	Critical substances	Specific ADRs; remarks	Literature
Interactions with other key medicines			
In anticoagulation with phenprocoumon	Cephalosporins, amoxicillin/clavulanic acid, cotrimoxazole, clarithromycin, azole anti-fungal agents (CYP-3A inhibition)	INR increase = increased risk of bleeding	
	Rifampicin (CYP-3A induction):	INR decrease = increased risk of thrombosis and embolism Induction also leads to loss of effectiveness of other CYP-dependent substances such as calcium antagonists, theophylline, phenytoin and various psychotropic drugs.	
In case of anti-coagulation with new oral anticoagulants	Macrolides (not azithromycin) Azole anti-fungal agents and some HIV antivirals (protease inhibitors) by inhibiting CYP3A4 and P-glycoprotein in rivaroxaban and apixaban, P-gp inhibition with dabigatran	Increased risk of bleeding	
	Rifampicin (CYP induction)	Loss of anticoagulation effect	
In case of lipid lowering with CSE inhibitors	Macrolides (CYP-3A4 inhibition); Daptomycin (synergism)	Rhabdomyolysis	
In antihypertensive treatment with calcium antagonists (dihydropyridines)	Macrolides (CYP-3A4 inhibition)	Hypotension, reflex tachycardia	
In anti-obstructive treatment with theophylline or when taking caffeine	Fluoroquinolones (CYP-1A2 inhibition)	Increased CNS excitability	
For diuretic treatment with loop diuretics, for anti-inflammatory treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, for administration of cisplatin or amphotericin B	Aminoglycosides, glycopeptides and beta-lactam antibiotics	Reinforcement of nephrotoxic effects	
	Aminoglycosides and erythromycin	Reinforcement of ototoxicity	
In case of treatment with antidepressants	Fluoroquinolones (synergistic or CYP-1A2 inhibition), linezolid (synergistic), macrolides (CYP-3A4 inhibition)	Reinforcement of anticholinergic, serotonergic or nonspecific neuropsychiatric side effects	
	Penicillins	No clinically relevant interactions with the hepatic CYP systems.	
	An exception is CYP 3A4 induction by flucloxacillin	For longer duration of treatment of 2–3 weeks loss of effectiveness of CYP-3A-dependent substrates such as phenprocoumon	
	Erythromycin and clarithromycin	Inhibition of the hepatic CYP-3A4 system can lead to dangerous toxicity of many substances whose hepatic elimination is inhibited. These include, in particular, numerous psychotropic drugs such as risperidone, clozapine, clomipramine, anticonvulsants such as phenytoin, carbamazepine and valproic acid as well as for instance simvastatin and other statins, theophylline, warfarin and some anti-HIV agents. Azithromycin has the lowest interaction potential.	

(Continued)

Table 3: Evaluation of the individual antibiotic classes or individual substances according to side effects and risk of interactions in elderly patients

Side effects and interaction risks	Critical substances	Specific ADRs; remarks	Literature
QT prolongation	Fluoroquinolones, macrolides, metronidazole	Especially in polypharmacy together with beta-blockers, anti-arrhythmics, psychotropic drugs, phenytoin. In addition, azoles must be mentioned, which pose a considerable risk of QT prolongation and, through the inhibition of CYP450, interact undesirably with many other drugs and further increase their QT prolongation potential.	
Nephrotoxicity	Aminoglycosides, glycopeptides, cotrimoxazole, nitrofurantoin, all beta-lactam antibiotics, especially penicillins and cephalosporins	Interstitial nephritis in <1%; dose adjustment of most antibiotics to reduced renal function, of the fluoroquinolones only ofloxacin/levofloxacin from a creatinine clearance <50 ml/min and ciprofloxacin from <30 ml/min. Cotrimoxazole may lead to life-threatening hyperkalaemia due to an inhibitory effect on renal aldosterone activity, especially when combined with thiazide diuretics and ACE inhibitors.	[67], [68], [69], [70], [71]
Ototoxicity	Aminoglycosides, erythromycin, rarely clarithromycin Glycopeptides	Transient loss of hearing at high doses or when given in renal insufficiency Glycopeptides also have an ototoxic side effect due to irreparable damage to the cochlea. The risk increases enormously under renal insufficiency.	
Hepatotoxicity	Rifampicin, amoxicillin/clavulanic acid, isoxazolympenicillins, erythromycin, Fluoroquinolones	In 1 to 10% slight increase in transaminases, which in most cases does not require discontinuation of treatment or dose reduction. Due to isolated severe, sometimes fatal, hepatic complications, oral moxifloxacin and levofloxacin were downgraded to backup status to be used if alternative antibiotics have failed to treat non-life-threatening infections such as bronchitis, sinusitis, and community-acquired pneumonia. Monitoring liver function under fluoroquinolone treatment is therefore essential. Dose adjustment only under severe hepatic insufficiency	
Malnutrition and undernourishment and exsiccosis	Macrolides, clindamycin, ciprofloxacin, minocycline, metronidazole, linezolid, tigecycline.	Reduce dosage according to kidney clearance and physiological parameters	[72]
Multi-resistance induction or selection (collateral damage)	Critical antibiotics especially fluoroquinolones, cephalosporins, vancomycin	See other chapters	
Rare side effects with high morbidity risk	Fluoroquinolones Linezolid Meropenem with simultaneous treatment with valproate	Achilles tendon rupture Serotonin syndrome Status epilepticus due to loss of valproate effectiveness	[73]

Summary

In principle, the use of antibiotics in elderly patients can be based on the same principles as for younger people. There is no antibiotic which in principle must be regarded as inadequate for older people.

However, the choice and dosage of antibiotics must be adjusted to the general medical problems of old age in conjunction with the physiological changes. The increased risk of resistant and multi-drug resistant infectious pathogens as a result of multiple hospital stays and prior antibiotic treatment has become an increasingly prominent issue in recent years.

Due to the more frequent and potentially serious consequences of antibiotic side effects (adverse drug reactions, ADRs) in older compared to younger patients, the following steps for optimization are essential: Strict decision regarding the indication itself, choice of the best antibiotic even considering rare side effects which may be dangerous in the elderly, determining the correct dose, dosing interval and the shortest possible duration according to the physiological status of the patient as well as monitoring effectiveness and toxicity detect expected and unexpected side effects early. In geriatric patients their frailty carries a great risk of developing a complicated progression with more difficult convalescence and higher mortality [45]. Therefore, recommendations must reflect the peculiarities of antibiotic treatment in elderly patients.

Note

This is the fifteenth 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

1. Tesch-Römer C, Engstler H, Wurm S. *Altwerden in Deutschland*. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2006. DOI: 10.1007/978-3-531-90138-1
2. Afilalo J, Steele R, Manning WJ, Khabbaz KR, Rudski LG, Langlois Y, Morin JF, Picard MH. Derivation and Validation of Prognosis-Based Age Cutoffs to Define Elderly in Cardiac Surgery. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016 Jul;9(4):424-31. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002409
3. Stenqvist C, Madsen CM, Riis T, Jørgensen HL, Duus BR, Lauritzen JB, van der Mark S. Orthogeriatric Service Reduces Mortality in Patients With Hip Fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2016 Jun;7(2):67-73. DOI: 10.1177/2151458515625296
4. Beckett CL, Harbarth S, Huttner B. Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jan;21(1):3-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.08.018
5. Rossio R, Franchi C, Ardoino I, Djade CD, Tettamanti M, Pasina L, Salerno F, Marengoni A, Corrao S, Marucci M, Peyvandi F, Biganzoli EM, Nobili A, Mannucci PM; REPOSI Investigators. Adherence to antibiotic treatment guidelines and outcomes in the hospitalized elderly with different types of pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2015 Jun;26(5):330-7. DOI: 10.1016/j.ijim.2015.04.002
6. Hepper HJ, Sieber C, Cornel S, Walger P, Peter W, Bahrmann P, Philipp B, Singler K, Katrin S. Infections in the elderly. *Crit Care Clin*. 2013 Jul;29(3):757-74. DOI: 10.1016/j.ccc.2013.03.016
7. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Dalhoff K, Gatermann S, Kolditz M, Krüger S, Lorenz J, Pletz M, de Roux A, Schaaf B, Schaberg T, Schütte H, Welte T. *Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016* [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention – Update 2016]. *Pneumologie*. 2016 Mar;70(3):151-200. DOI: 10.1055/s-0042-101873
8. Böhm K, Tesch-Römer C, Ziese T, editors. *Gesundheit und Krankheit im Alter*. Berlin: RKI; 2009. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/alter_gesundheit.html
9. Glaeske G, Trittin C, editors. *Weichenstellung: Altern in unserer Gesellschaft. Neue Herausforderungen für das Gesundheitswesen*. [Beiträge des 2. Medizinkongresses der Gmünder ErsatzKasse GEK und des Zentrums für Sozialpolitik der Universität Bremen 2007]. St.-Augustin: Asgard; 2008. (GEK-Edition Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; 62). DOI: 10.4126/FRL01-006401684
10. Mayer KU, Baltes PB, editors. *Die Berliner Altersstudie*. Berlin: Akademie Verlag; 1996.
11. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis*. 2000 Jul;31(1):148-51. DOI: 10.1086/313896
12. Simonetti AF, Viasus D, Garcia-Vidal C, Carratalà J. Management of community-acquired pneumonia in older adults. *Ther Adv Infect Dis*. 2014 Feb;2(1):3-16. DOI: 10.1177/2049936113518041
13. Hortmann M, Singler K, Geier F, Christ M. Erkennen von Infektionen beim älteren Notfallpatienten [Recognition of infections in elderly emergency patients]. *Z Gerontol Geriatr*. 2015 Oct;48(7):601-7. DOI: 10.1007/s00391-015-0903-2
14. Nordheim J, Maaz A, Winter MHJ, Kuhlmeier A, Hofmann W. Vielnutzung von Krankenversicherungsleistungen im Alter – eine Analyse von Krankenhaus- und Arzneimitteldaten. *Z Evid Fortb Qual Gesundheitswesen*. 2006;100(8):609-15.

15. Paffrath U, Schwabe D, editors. *Arzneiverordnungsreport (AVR)*. Berlin: Springer Verlag; 2005.
16. Glaeske G, Janhsen K. *GEK Arzneimittelreport*. Asgard: St Augustin; 2005. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; 36). Available from: <https://www.barmer.de/blob/38794/69caad9cddc56978154af12bdac7aa874/data/pdf-arzneimittel-report-2005.pdf>
17. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002 Jan;287(3):337-44. DOI: 10.1001/jama.287.3.337
18. Kelly JP, Kaufman DW, Kelley K, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent trends in use of herbal and other natural products. *Arch Intern Med*. 2005 Feb;165(3):281-6. DOI: 10.1001/archinte.165.3.281
19. Nahin RL, Fitzpatrick AL, Williamson JD, Burke GL, Dekosky ST, Furberg C; GEM Study Investigators. Use of herbal medicine and other dietary supplements in community-dwelling older people: Baseline data from the ginkgo evaluation of memory study. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Nov;54(11):1725-35. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00942.x
20. Bolon M, Weber SG. General Principles of antimicrobial selection. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana A, editors. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. New York, Chicago: Mc Craw Hill Medical; 2009. p. 1517-30.
21. Veehof LJ, Stewart RE, Meyboom-de Jong B, Haaijer-Ruskamp FM. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999 Sep;55(7):533-6. DOI: 10.1007/s002280050669
22. Nash DB, Koenig JB, Chatterton ML. Why the elderly need individualized pharmaceutical care. Philadelphia: Office of Health Policy and Clinical Outcomes / Thomas Jefferson University, April 2000. Available from: <https://www.npcnow.org/system/files/research/download/Why-the-Elderly-Need-Individualized-Pharmaceutical-Care.pdf>
23. Thürmann PA, Werner U, Hanke F, Schmiedl S, Drewelow B, Hippus M, et al. Arzneimittelrisiken bei hochbetagten Patienten: Ergebnisse deutscher Studien. In: 31 Interdisziplinäres Forum der Bundesärztekammer „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“; 2007 Jan 11-13; Berlin. Cologne: Deutscher Ärzte-Verlag; 2007. p. 216-24.
24. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002 Apr;24(2):46-54. DOI: 10.1023/A:1015570104121
25. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004 Jul;329(7456):15-9. DOI: 10.1136/bmj.329.7456.15
26. Rochon PA, Lane CJ, Bronskill SE, Sykora K, Anderson GM, Mamdani MM, Gurwitz JH, Dhalla IA. Potentially inappropriate prescribing in Canada relative to the US. *Drugs Aging*. 2004;21(14):939-47. DOI: 10.2165/00002512-200421140-00004
27. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, Meyer GS. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*. 2001 Dec 12;286(22):2823-9. DOI: 10.1001/jama.286.22.2823
28. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991 Sep;151(9):1825-32. DOI: 10.1001/archinte.1991.00400090107019
29. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*. 1997 Jul;157(14):1531-6. DOI: 10.1001/archinte.1997.00440350031003
30. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003 Dec 8-22;163(22):2716-24. DOI: 10.1001/archinte.163.22.2716
31. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Aug;63(8):725-31. DOI: 10.1007/s00228-007-0324-2
32. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*. 1997 Feb;156(3):385-91.
33. Hanke F, Szymanski J, Jaehde U, Thürmann PA. Drug-related problems in nursing homes – a prospective study [Abstract 8th Annual Congress of Clinical Pharmacology]. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(10):500.
34. Holt S, Thürmann PA. Erstellung einer Liste potentiell inadäquater Medikation für ältere multimorbide Patienten. In: 7. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung des Deutschen Netzwerks für Versorgungsforschung. Köln, 16.-18.10.2008. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2008. DocP6.9. Available from: <http://www.egms.de/de/meetings/dkvf2008/O8dkvf182.shtml>
35. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Aug;107(31-32):543-51. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0543
36. Dormann H, Sonst A, Müller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B, Plank-Kiegele B, Kirchner M, Hartmann N, Bürkle T, Maas R. Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Mar;110(13):213-9. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0213
37. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Feb;113(6):85-91. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0085
38. Ferraro S, Pasqualetti S, Carnevale A, Panteghini M. Cystatin C provides a better estimate of the effect of glomerular filtration rate on serum human epididymis protein 4 concentrations. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Oct;54(10):1629-34. DOI: 10.1515/cclm-2015-1272
39. Colantonio LD, Tanner RM, Warnock DG, Gutiérrez OM, Judd S, Muntner P, Bowling CB. The role of cystatin-C in the confirmation of reduced glomerular filtration rate among the oldest old. *Arch Med Sci*. 2016 Feb;12(1):55-67. DOI: 10.5114/aoms.2016.57580
40. Wiggins J, Patel SR. Changes in Kidney Function. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana A, editors. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. New York, Chicago: Mc Craw Hill Medical; 2009. p. 1009-15.
41. Min L, Galecki A, Mody L. Functional disability and nursing resource use are predictive of antimicrobial resistance in nursing homes. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Apr;63(4):659-66. DOI: 10.1111/jgs.13353
42. Etherton-Ber CD, Inglis T, Waterer G. Prevalence of oropharyngeal antibiotic-resistant flora among residents of aged care facilities: a pilot study. *Respirology*. 2015 Oct;20(7):1139-41. DOI: 10.1111/resp.12545

43. Bolon M, Weber SG. General Principles of antimicrobial selection. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana A, editors. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. New York, Chicago: Mc Craw Hill Medical; 2009. p. 1517-30.
44. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999 Feb;115(2):462-74. DOI: 10.1378/chest.115.2.462
45. Bauer JM, Sieber CC. Frailty: ein neues Syndrom mit hoher Relevanz für den Arzt in einer alternden Gesellschaft. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;112(2):1-4.
46. Singler K, Heppner HJ. Besonderheiten des älteren Notfallpatienten. *Notfall Rettungsmed*. 2012;15(3):255-64. DOI: 10.1007/s10049-012-1591-8
47. Levy DG, Stergachis A, McFarland LV, Van Vorst K, Graham DJ, Johnson ES, Park BJ, Shatin D, Clouse JC, Elmer GW. Antibiotics and Clostridium difficile diarrhea in the ambulatory care setting. *Clin Ther*. 2000 Jan;22(1):91-102. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)87980-1
48. Gordon D, Young LR, Reddy S, Bergman C, Young JD. Incidence of Clostridium difficile infection in patients receiving high-risk antibiotics with or without a proton pump inhibitor. *J Hosp Infect*. 2016 Feb;92(2):173-7. DOI: 10.1016/j.jhin.2015.10.009
49. Ostrowsky B, Ruiz R, Brown S, Chung P, Koppelman E, van Deusen Lukas C, Guo Y, Jalon H, Sumer Z, Araujo C, Sirtalan I, Brown C, Riska P, Currie B. Lessons learned from implementing Clostridium difficile-focused antibiotic stewardship interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Oct;35 Suppl 3:S86-95. DOI: 10.1086/677828
50. Lally L, Mannion L. The potential for antimicrobials to adversely affect mental state. *BMJ Case Rep*. 2013 Jul 5;2013. pii: bcr2013009659. DOI: 10.1136/bcr-2013-009659
51. Ben-Chetrit E, Rothstein N, Munter G. Ciprofloxacin-induced psychosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Aug;57(8):4079. DOI: 10.1128/AAC.00672-13
52. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther*. 2014 Nov;36(11):1489-511.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.09.020
53. Sakai Y, Naito T, Arima C, Miura M, Qin L, Hidaka H, Masunaga K, Kakuma T, Watanabe H. Potential drug interaction between warfarin and linezolid. *Intern Med*. 2015;54(5):459-64. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3146
54. Lippi G, Favalaro EJ, Mattiuzzi C. Combined administration of antibiotics and direct oral anticoagulants: a renewed indication for laboratory monitoring? *Semin Thromb Hemost*. 2014 Oct;40(7):756-65. DOI: 10.1055/s-0034-1381233
55. Lane MA, Zeringue A, McDonald JR. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans. *Am J Med*. 2014 Jul;127(7):657-63.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.01.044
56. Altena R, van Roon E, Folkeringa R, de Wit H, Hoogendoorn M. Clinical challenges related to novel oral anticoagulants: drug-drug interactions and monitoring. *Haematologica*. 2014 Feb;99(2):e26-7. DOI: 10.3324/haematol.2013.097287
57. Clark NP, Delate T, Riggs CS, Witt DM, Hylek EM, Garcia DA, Ageno W, Dentali F, Crowther MA; Warfarin-Associated Research Projects and Other Endeavors Consortium. Warfarin interactions with antibiotics in the ambulatory care setting. *JAMA Intern Med*. 2014 Mar;174(3):409-16. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.13957
58. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007 Dec;5(4):345-51. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2007.12.002
59. Clark DB, Andrus MR, Byrd DC. Drug interactions between linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors: case report involving sertraline and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2006 Feb;26(2):269-76. DOI: 10.1592/phco.26.2.269
60. Serio RN. Acute delirium associated with combined diphenhydramine and linezolid use. *Ann Pharmacother*. 2004 Jan;38(1):62-5. DOI: 10.1345/aph.1D018
61. Lorenz RA, Vandenberg AM, Canepa EA. Serotonergic antidepressants and linezolid: a retrospective chart review and presentation of cases. *Int J Psychiatry Med*. 2008;38(1):81-90. DOI: 10.2190/PM.38.1.h
62. Niwa T, Morimoto M, Hirai T, Hata T, Hayashi M, Imagawa Y. Effect of penicillin-based antibiotics, amoxicillin, ampicillin, and piperacillin, on drug-metabolizing activities of human hepatic cytochromes P450. *J Toxicol Sci*. 2016 Feb;41(1):143-6. DOI: 10.2131/jts.41.143
63. Bolhuis MS, Panday PN, Pranger AD, Kosterink JG, Alffenaar JW. Pharmacokinetic drug interactions of antimicrobial drugs: a systematic review on oxazolidinones, rifamycines, macrolides, fluoroquinolones, and Beta-lactams. *Pharmaceutics*. 2011 Nov 18;3(4):865-913. DOI: 10.3390/pharmaceutics3040865
64. Niedrig D, Maechler S, Hoppe L, Corti N, Kovari H, Russmann S. Drug safety of macrolide and quinolone antibiotics in a tertiary care hospital: administration of interacting co-medication and QT prolongation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Jul;72(7):859-67. DOI: 10.1007/s00228-016-2043-z
65. Frommeyer G, Fischer C, Lange PS, Leitz P, Fehr M, Bogossian H, Milberg P, Eckardt L. Divergent electrophysiologic profile of fluconazole and voriconazole in an experimental whole-heart model of proarrhythmia. *Eur J Pharmacol*. 2016 Apr;776:185-90. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.02.051
66. Tholakanahalli VN, Potti A, Hanley JF, Merliss AD. Fluconazole-induced torsade de pointes. *Ann Pharmacother*. 2001 Apr;35(4):432-4. DOI: 10.1345/aph.10210
67. Paparella M, Martina V, Rizzo MA, Gallieni M. What every doctor should know about drug safety in patients with chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2015;184:24-50. DOI: 10.1159/000365821
68. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2010 Jun;170(12):1045-9. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.142
69. Mörike K, Schwab M, Klotz U. Use of aminoglycosides in elderly patients. Pharmacokinetic and clinical considerations. *Drugs Aging*. 1997 Apr;10(4):259-77. DOI: 10.2165/00002512-199710040-00003
70. Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LR, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, Sorgini Peterlini MA, Azzalis LA, Campos Junqueira VB, Fonseca FL. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Feb;19(4):694-700.
71. Shields RK, Martello JL, Potoski BA. Is vancomycin ototoxicity a significant risk? *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Oct;53(10):4572; author reply 4572-3. DOI: 10.1128/AAC.00537-09
72. Thomas JA, Burns RA. Important drug-nutrient interactions in the elderly. *Drugs Aging*. 1998 Sep;13(3):199-209. DOI: 10.2165/00002512-199813030-00003
73. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991 Jun;148(6):705-13. DOI: 10.1176/ajp.148.6.705

Corresponding author:

Dr. Peter Walger
Hygiene, Infektionsmanagement und ABS, Bonn, Germany
peter@walger.org

Please cite as

Walger P, Heppner HJ. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Antibiotika-Therapie beim alten Menschen. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc05.
DOI: 10.3205/id000049, URN: urn:nbn:de:0183-id0000497

This article is freely available from

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000049.shtml>

Published: 2020-03-26

Copyright

©2020 Walger 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/>.