

geneesmiddelenbulletin

VERSCHIJNT EENMAAL PER VEERTIEN DAGEN

(wordt door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan alle praktizerende artsen en apothekers in Nederland toegezonden)

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. J. W. H. Mali, Nijmegen; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, Leidschendam; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Dr. S. J. Nijdam, Utrecht; J. H. Pannekoek, Deventer; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. B. J. Stuyt, 's-Gravenhage; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. H. K. A. Visser, Rotterdam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: H. Olthuis, Leidschendam; Dr. J. van der Meer, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-694211 tst. 2337 Telex: 32362 Soza-Lsdm. Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 2, nr. 16

30 augustus 1968.

ETHAMBUTOL HYDROCHLORIDE *

Het tuberculostaticum ethambutol hydrochloride (Myambutol^(R)) - de rechtsdraaiende isomeer van 2, 2'-(ethyleendiimino)di-1-butanol dihydrochloride - remt in vitro de groei van bijna alle stammen van de Mycobacterium tuberculosis en van atypische mycobacteriën. Van kruisresistentie tussen ethambutol en andere tuberculostatica is tot dusverre niets bekend.

Ethambutol wordt oraal toegediend. Twee tot vier uur na toediening van ethambutol in de aanbevolen dosis (15-25 mg/kg lichaamsgewicht per dag) bereiken de serumconcentraties een maximum van ongeveer 2-4 mcg/ml. Van de initiële dosis wordt in 24 uur ongeveer 50% onveranderd en ongeveer 10% als metabolieten met de urine uitgescheiden (1, 2).

Werkzaamheid.

Vele klinische onderzoeken hebben de werkzaamheid van ethambutol bij de behandeling van longtuberculose aangetoond. Toen het in de allereerste onderzoeken als enig geneesmiddel werd gebruikt, traden er echter herhaaldelijk bacteriologische recidieven op en bleken er resistente stammen voor te komen. Tegenwoordig wordt ethambutol zowel bij initieel gebruik als bij herbehandeling altijd in combinatie met andere tuberculostatica toegediend.

In een onderzoek werd van een aantal, nog niet eerder behandelde patiënten, één groep behandeld met ethambutol plus isoniazide en een andere met p-aminosalicylzuur plus isoniazide (3). Beide combinaties bleken ongeveer even werkzaam. Bij + 80 resp. 75% van de patiënten die gedurende minstens vier maanden bij het onderzoek waren betrokken, werd het sputum negatief, terwijl röntgenologisch bij + 75 resp. 65% verbetering optrad.

* Gedeeltelijk ontleend aan: The Medical Letter, 10, (1968), 41-42.

Bij een onderzoek van de United States Public Health Service, werd bij patiënten in een vergevorderd stadium van caverneuze longtuberculose, die nog niet eerder met tuberculostatica waren behandeld, het resultaat van behandeling met de combinatie ethambutol-isoniazide-streptomycine vergeleken met dat van de combinatie p-aminosalicylzuur-isoniazide-streptomycine (4). Bij beide combinaties leidde de behandeling binnen enkele maanden bij ongeveer 90% van de patiënten tot het negatief worden van het sputum; er werd röntgenologisch en klinisch verbetering geconstateerd. Er waren aanwijzingen dat ethambutol de ontwikkeling van bacteriële resistentie tegen isoniazide belemmert.

Herbehandeling.

Bij patiënten die na verschillende vormen van chemotherapie recidieven vertoonden, gebruikte Bobrowitz (5) een combinatie van isoniazide plus ethambutol en een ander bij die patiënten nog niet toegepast tuberculostaticum, zoals viomycine, cycloserine, ethionamide of pyrizinamide. Na minstens vier maanden behandeling met deze combinatie werd gemiddeld bij 68% van de patiënten het sputum negatief.

Bijwerkingen.

De belangrijkste toxische werkingen van ethambutol, die tot dusverre werden gerapporteerd, zijn afwijkingen die met het beeld van de retrobulbair neuritis overeenkomen. Bij het gebruik van ethambutol in de aanbevolen dosering (15-25 mg/kg lichaamsgewicht per dag) is het risico van oogafwijkingen gering. De afwijkingen zijn over het algemeen reversibel, hoewel bij twee patiënten tijdens behandeling met ethambutol een blijvende visusvermindering werd waargenomen. Het optreden van oogafwijkingen hangt samen met de hoogte van de bloedspiegels; de dosering en de toestand van de nierfunctie zijn hierop van invloed. Bij een dosering van 25-50 mg/kg lichaamsgewicht per dag werden oogafwijkingen bij 10% van de behandelde patiënten waargenomen (6), bij een dosering van 20-30 mg/kg lichaamsgewicht per dag bij 2,8% (7), terwijl de frequentie van deze bijwerking bij een dagdosering van 15-20 mg/kg lichaamsgewicht minimaal is (8).

Algeheel oogheelkundig onderzoek met inbegrip van gezichtsveldbepaling en bepaling van het kleurenzien zou aan de behandeling met ethambutol vooraf moeten gaan; gedurende de therapie is maandelijks controle op gezichtsscherpte en kleurenzien gewenst. De diagnose retrobulbair neuritis is pas gerechtvaardigd wanneer het verlies van gezichtsscherpte wordt begeleid door verschijnselen, zoals centraal scotoom, defecten in het gezichtsveld en het verlies van het vermogen de kleur groen te onderscheiden. Wanneer visusverlies (twee of meer regels van de kaart van Snellen) optreedt, dan wel over de ogen wordt geklaagd, is een herhaald nauwkeurig onderzoek door de oogarts een eerste vereiste; een combinatie van visusstoornis met andere defecten kan tot staken van het gebruik van ethambutol nopen.

De fabrikant vermeldt allergische reacties en perifere neuritis als weinig voorkomende bijwerkingen. Aangezien ethambutol in hoge dosering bij sommige dieren teratogene werkingen bleek te hebben, kan de mogelijkheid hiervan bij de menselijke foetus niet worden uitgesloten. Uiteraard kunnen bij langdurig gebruik wellicht ook andere bijwerkingen aan het licht treden.

Dosering.

Ethambutol moet altijd in combinatie met andere tuberculostatica worden gebruikt. De initiële dosering voor de behandeling van volwassenen is 15 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Voor herbehandeling wordt in de Medical Letter 25 mg/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 60 dagen aanbevolen, gevolgd door 15 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

De fabrikant beveelt dezelfde doseringen aan; Myambutol^(R) is in Nederland in tabletten à 200 mg verkrijgbaar.

In verband met het risico van oogafwijkingen dient de dosering van 15 mg/kg lichaamsgewicht per dag slechts bij ernstige, moeilijk te behandelen afwijkingen te worden overschreden (8, 9). Patiënten met een gestoorde nierfunctie diene men steeds een lage dosis toe. Hoewel enige malen kinderen tot volle tevredenheid met ethambutol zijn behandeld, is de pediatische ervaring zeer gering; de fabrikant doet geen aanbevelingen voor gebruik van ethambutol bij kinderen beneden de 13 jaar.

Tuberculostatica, ethambutol inbegrepen, vergen een behandeling van tenminste 6 maanden; afhankelijk van het klinische beeld, zowel wat de aard als de uitbreiding van het tuberculeuze proces betreft, kan een 1-2 jaar durende therapie nodig zijn. Streptomycine wordt zelden langer dan 6 maanden gebruikt.

Conclusie.

Ethambutol is een waardevolle aanvulling van het voor de behandeling van longtuberculose beschikbare therapeutische arsenaal. Klinische onderzoeken hebben de werkzaamheid van ethambutol aangetoond, mits met isoniazide of andere stoffen gecombineerd. Wanneer p-aminosalicylzuur onwerkzaam blijkt te zijn of wanneer de patiënt dit geneesmiddel niet kan verdragen, is het gebruik van ethambutol zowel bij initiële therapie als bij herbehandeling gerechtvaardigd. Onderzoeken naar het nut van ethambutol ter vervanging van andere stoffen waartegen resistentie is ontstaan, zijn in een gevorderd stadium. Sommige onderzoekers zijn van mening dat in verband met de veel grotere ervaring en de bekendheid met de bijwerkingen aan p-aminosalicylzuur nog steeds de voorkeur moet worden gegeven, wanneer de micro-organismen er althans gevoelig voor zijn en de patiënt het kan verdragen.

Patiënten die met ethambutol worden behandeld moeten nauwkeurig worden onderzocht op tekenen van oogafwijkingen, die kunnen wijzen op retrobulbaire neuritis.

LITERATUUR:

- (1) Peets, E.A. e.a. Amer. Rev. Resp. Dis., 91, (1965), 51.
- (2) Place, V.A. en R. Little. 8th Int. Congress on Diseases Chest, Mexico, oktober 1964.
- (3) Bobrowitz, I.D. en D.E. Robins. Amer. Rev. Resp. Dis., 96, (1967), 428
- (4) Sokmensuer, A. 27th Veterans Administration-Armed Forces Pulmonary Disease Research Conference, Cincinnati, januari 1968.
- (5) Bobrowitz, I.D. Ann. N.Y. Acad. Sci., 135, (1966), 796.
- (6) Place, V.A. en J.P. Thomas. Amer. Rev. Resp. Dis., 87, (1963), 901.
- (7) Pyle, M.M. e.a. Amer. Rev. Resp. Dis., 93, (1966), 428.
- (8) Modave, J.L. e.a. Louv. Méd., 86, (1967), 415.
- (9) Lammers, W. e.a. Algemene Farmacotherapie, (1968), 161, Stafleu/Leiden, 1968.

CORRECTIES

Geneesmiddelenbulletin, 2, (1968), 51 (nr. 13) :

de datum 21 juni 1967 wijzigen in 21 juni 1968.

Geneesmiddelenbulletin, 2, (1968), 61 (nr. 15) :

in het artikel "Zwanezang der flavonoiden", regel 4 van boven,
adcorbinezuur wijzigen in ascorbinezuur.