

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, 's-Gravenhage; 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; Prof. Dr. H. K. A. Visser, Groningen; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: H. Olthuis, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-814701 tst. 2337 Telex: 32362 Soza-Lsdm
Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 2, nr. 8

12 april 1968.

AMPICILLINE *

Hoewel ampicilline nog maar enkele jaren deel uitmaakt van het therapeutisch arsenaal, verkiezen vele artsen deze semi-synthetische penicilline boven andere breed spectrum antibiotica. Sedert het verschijnen van de eerste beoordelingen in 1964 (1) is de waarde van ampicilline bij de behandeling van tal van infecties door talloze onderzoeken bevestigd. Wel moet worden opgemerkt, dat ampicilline nog te vaak wordt gebruikt in gevallen, waarin een antimicrobiële behandeling onnodig is of een andere vorm van therapie van meer nut zou zijn geweest, hetgeen overigens voor tal van andere antibiotica evenzeer geldt. Ampicilline kan oraal, intramusculair of intraveneus worden toegediend.

Werkzaamheid in vitro.

Ampicilline (Penbritin^(R), Pentrexyl^(R)) heeft ten opzichte van de oorspronkelijke penicilline-G (benzylpenicilline) het voordeel, dat het tegen vele gramnegatieve micro-organismen werkzamer is; het is bovendien zuurbestendig. In tegenstelling tot andere semi-synthetische penicillines echter is het niet bestand tegen de destructieve werking van penicillinase¹. In het algemeen is ampicilline tegen pneumokokken en streptokokken ongeveer even werkzaam als benzylpenicilline, doch het is minder werkzaam tegen meningokokken, gonokokken en niet-penicillinasevormende stafylokokken; de werkzaamheid tegen enterokokken en H. influenzae is sterker dan van benzylpenicilline. Ampicilline is ook werkzaam tegen vele stammen van Salmonella, Shigella en tegen Proteus mirabilis, de Proteusstam die voor meer dan de helft van alle Proteusinfecties verantwoordelijk is. Het is iets minder, maar vaak voldoende, werkzaam bij E. colistammen. De meeste stammen van de Klebsiella- en de Aerobactergroep, alsmede alle Pseudomonasstammen zijn voor ampicilline ongevoelig.

Hoewel in vitro een trapsgewijze toename van de resistentie van micro-organismen tegen ampicilline (en een vergaande kruisresistentie t.o.v. andere penicillines) wordt waargenomen, is een dergelijke toename bij klinisch gebruik zelden vastgesteld (2, 3).

* Gedeeltelijk ontleend aan: The Medical Letter, 9, (1967), 78-80 en aan bijdragen van Prof. Dr. W. R. O. Goslings en Dr. N. Lubsen.

Meningitis.

Omdat ampicilline tegen de meeste, voor het ontstaan van bacteriële meningitis verantwoordelijke, micro-organismen goed werkzaam is, wordt aanbevolen, zolang de resultaten van laboratoriumonderzoekingen nog niet bekend zijn, als primaire behandeling ampicilline in hoge doses - eventueel ook intrathecaal - toe te dienen. Bij kinderen jonger dan 2 weken, is de verwekker meestal een gramnegatieve darmbacterie; een combinatie van ampicilline met kanamycine verdient de voorkeur. Wanneer men vermoedt, dat een *Pseudomonas* de verwekker is, geve men kanamycine met polymyxine-B; het laatstgenoemde antibioticum zowel parenteraal als intrethecaal. Wanneer uit de laboratoriumonderzoekingen is gebleken, dat de meningitis door meningokokken, pneumokokken, beta-hemolytische streptokokken of niet-penicillinasevormende stafylokokken wordt veroorzaakt, kan op penicilline-G worden overgegaan. Bij de meningitis veroorzaakt door *H. influenzae* is er nog geen algemene voorkeur voor een bepaald antibioticum. Zowel ampicilline als een combinatie van streptomycine met sulfadiazine of penicilline worden aanbevolen. De tetracyclines hebben het nadeel dat zij slechter in de liquor doordringen; chlooramfenicol kan ernstige bijwerkingen veroorzaken; de resultaten met chlooramfenicol zijn echter eveneens gunstig te noemen (4, 5). Wehrle komt tot de conclusie, dat ampicilline in een dosis van 150 mg per dag bij aan meningitis lijdende kinderen ongeacht de etiologie de voorkeur verdient (6).

Infecties van de luchtwegen.

Bij acute bacteriële infecties van de luchtwegen, veroorzaakt door pneumokokken of beta-hemolytische streptokokken, wordt - behalve aan een sulfonamide - aan benzylpenicilline of aan de fenoxypenicillines de voorkeur gegeven. Wanneer de infectie is veroorzaakt door *H. influenzae* of door pneumokokken en *H. influenzae*, is ampicilline de eerste keuze. Hoewel recidieven veel voorkomen, vooral wanneer *H. influenzae* het verantwoordelijke micro-organisme is, verbeteren de meeste patiënten met chronische bronchitis zowel met ampicilline als met een tetracycline.

Salmonella-infecties.

Vele patiënten met buiktyfus (*febris typhoidea*) en sommige patiënten met andere ernstige (bacteriële) *Salmonella*-infecties reageren goed op toediening van oraal ampicilline; chlooramfenicol is evenwel waarschijnlijk het meest werkzaam (7, 8). Ampicilline wordt meestal gereserveerd voor patiënten bij wie òf chlooramfenicol gecontra-indiceerd, dan wel wegens de bijwerkingen (9) ongewenst is òf het micro-organisme resistent is tegen chlooramfenicol.

De werkzaamheid van chlooramfenicol bij de behandeling van bacillendragers is onbevredigend. Ampicilline is, mits langdurig (ongeveer 4 weken) in hoge dosering en bij voorkeur in combinatie met probenecid toegepast, in een aantal gevallen wel werkzaam. Simon en Miller (10) waren in staat 13 van de 15 dragers van de *S. typhi* met doses van 75 tot 100 mg/kg ampicilline oraal per dag gedurende 28 dagen, te genezen. Kaye e.a. echter vermelden een herstel bij slechts 12 van de 24 bacillendragers, die gedurende zes weken werden behandeld met doses, die bij de meeste patiënten 6 g per dag bedroegen; bij 3 van de 12 was een herhaling van de kuur noodzakelijk (11). Medicamenteuze behandeling van de bacillendrager kan door een galblaasaandoening (concrementen !) mislukken; wanneer de therapie met ampicilline het micro-organisme niet vernietigt, kan cholecystectomie worden overwogen.

Shigella-infecties.

Bij verschillende onderzoekingen bleek Shigellosis tenminste zo goed

op ampicilline te reageren als op de tetracyclines, chlooramfenicol of sulfonamiden. Er zijn nog te weinig gegevens beschikbaar om de werkzaamheid van ampicilline bij Shigellosis als vaststaand te beschouwen.

Infecties van de urogenitaalwegen.

Acute infecties van de lage urinewegen, veroorzaakt door E. coli, P. mirabilis en enterokokken, reageren - behalve op sulfonamiden en nitrofurantoinen - vaak goed op ampicilline (5, 12, 13). De resultaten zijn minder indrukwekkend bij chronische urineweginfecties. Bij infecties door gonokokken wordt vanwege de grotere werkzaamheid aan benzylpenicilline de voorkeur gegeven boven ampicilline.

Enterokokken endocarditis.

Ampicilline is in vitro werkzamer tegen enterokokken dan benzylpenicilline en er zijn dan ook door behandeling met uitsluitend ampicilline genezingen van enterokokken endocarditis gemeld (14). Velen prefereren de combinatie van òf ampicilline òf benzylpenicilline met streptomycine.

Sepsis.

Ampicilline moet slechts dan als therapie worden gebruikt bij patiënten met sepsis, wanneer het organisme in vitro voor ampicilline gevoeliger blijkt dan voor andere antibiotica. Bij nierinsufficiëntie is ampicilline veiliger dan kanamycine en andere breedspectrum antibiotica, die tegen gramnegatieve bacillen worden aangewend. Voor de eerste behandeling van sepsis, toegeschreven aan gramnegatieve bacillen en vooral wanneer een Pseudomonas als verantwoordelijk organisme wordt aangenomen, verkiezen velen kanamycine plus een polymyxine, zolang het oorzakelijk agens nog niet met zekerheid bekend is. Voor de primaire behandeling van sepsis, die wordt toegeschreven aan een coccus, moet aanvankelijk slechts een penicilline-ongevoelige penicilline (b.v. cloxacilline) met benzylpenicilline gecombineerd, worden gebruikt; op geleide van de laboratoriumonderzoeken kan daarna een meer gerichte therapie worden ingesteld.

Dosering.

De dosis van ampicilline is evenals die van benzylpenicilline afhankelijk van de plaats en de ernst van de infectie, c.q. de gevoeligheid van het micro-organisme.

Bij ernstige infecties verdient de parenterale toediening de voorkeur. Indien er op de derde behandelingsdag geen verbetering is ingetreden moet een andere therapie worden overwogen; treedt de verbetering wel in, dan zal in het algemeen de toediening van ampicilline tot en met de 5e dag moeten worden voortgezet.

Algemeen geldt als dosering voor volwassenen:

oraal: om de 6 uur 250-500 mg, $\frac{1}{2}$ -1 uur vóór de maaltijd;

i. m. : om de 4-6 uur 500 mg, opgelost in 1,5 ml aqua bidest. (direct gebruiken);

i. v. : 500 mg opgelost in 10 ml fysiologische zoutoplossing of aqua bidest. (direct gebruiken en langzaam inspuiten) of toegevoegd aan infusievloeistof (binnen 8 uur gebruiken);

intrathecaal: 10-40 mg per dag.

In het algemeen geldt als dosering voor kinderen tot de leeftijd van 2 jaar een kwart en van 2-10 jaar de helft van de doses van volwassenen; oraal, i. m. of i. v. 50-100 mg/kg lichaamsgewicht per 24 uur, over 4 giften verdeeld; intrathecaal: 3-5 mg per dag.

Urineweginfecties: volwassenen: iedere 8 uur 500 mg; bij gonorrhoea een éénmalige dosis van 1 g; kinderen: zie boven.

Infecties van de luchtwegen: volwassenen: preventief 2 x daags 250 mg, therapeutisch 4 x daags 250-500 mg gedurende 7 dagen (eventueel 4 x

daags 1 g gedurende 7 dagen); kinderen: zie boven. In het algemeen dient, nadat alle verschijnselen zijn verdwenen, de toepassing van ampicilline nog drie dagen te worden voortgezet.

Meningitis: volwassenen: om de 4-6 uur 500 mg of méér in 10 ml oplosmiddel langzaam i. v. of toegevoegd aan een infuus, dan wel 500 mg i. m.; een totale hoeveelheid van 6 g per 24 uur kan noodzakelijk zijn. Kinderen: eerste 48 uur 150 mg/kg lichaamsgewicht per 24 uur, over 6 giften verdeeld om de 4 uur, per infuusinjectie of als continu i. v. infuus; deze dosering continueren, dan wel de therapie voortzetten met 100 mg/kg lichaamsgewicht per 24 uur over 6 giften verdeeld om de 4 uur per i. m. injectie.

Bijwerkingen.

Patiënten met een penicilline-allergie moeten zeker als overgevoelig voor ampicilline worden beschouwd; vooral parenterale toediening kan bij hen ernstige reacties veroorzaken. Sensibilisatie, vooral rashes (15, 16, 17, 18) treden vaker op bij ampicilline, dan bij benzylpenicilline. Toediening van grote doses per os kan diarree ten gevolge hebben.

Opmerking van de Redactiestaf:

1. Methacilline, oxacilline, cloxacilline en dicloxacilline zijn ongevoelig voor de destructieve werking van stafylokokken-penicillinase doch niet voor de van andere micro-organismen afkomstige penicillinase. Feneticilline, propicilline en carbenicilline worden door stafylokokkenpenicillinase onwerkzaam gemaakt.

LITERATUUR:

- (1) The Medical Letter, 6, (1964), 25.
- (2) Knox, R. Resistance of Bacteria to the Penicillins, Ciba Foundation Study Group 13, Churchill, London, (1962), 76.
- (3) Naumann, P. Arzneimittel Forsch., 12, (1962), 984.
- (4) Geneesmiddelenbulletin, 1, (1967), 3.
- (5) Geneesmiddelenbulletin, I, (1967), 6 en 7.
- (6) Wehrle, P. F. Antibiotics News, 4, (1967), 7.
- (7) Manriquez, L. e.a. Brit. med. J., II, (1965), 152.
- (8) Sanders, W. L. Brit. med. J., II, (1965), 1226.
- (9) Geneesmiddelenbulletin, 1, (1967), 23.
- (10) Simon, H. J. en R. C. Miller. New Engl. J. Med., 274, (1966), 807.
- (11) Kaye, D. e.a. Nog te publiceren in Ann. N. Y. Acad. Sci.
- (12) Kaye, D. e.a. Arch. Intern. Med., 115, (1965), 575.
- (13) Geneesmiddelenbulletin, 1, (1967), 68.
- (14) Parker, R. H. en P. D. Höeprich. Antimicrob. Agents Chemother., (1965), 618.
- (15) Lancet, I, (1962), 130.
- (16) Kennedy, W. P. e.a. Brit. med. J., II, (1963), 962.
- (17) J. A. M. A., 191, (1965), 1071.
- (18) Brit. med. J., I, (1966), 1359 (Correspondence).

Tevens zij verwezen naar:

Ampicillin Therapy, Proc. Symp. Brussel 1965, Excerpta Medica Foundation.
Lynn, B. The semi-synthetic penicillins, Antibiotica & Chemotherapia, 13, (1965), 158.

Correctie

Geneesmiddelenbulletin, 2, (1968), bladzijde 26, 14e regel van boven:
Tremimon^(R) moet zijn: Trenimon^(R).