

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. Oithuis, 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 3, nr. 11

23 mei 1969.

NITROFURANTOINE*

Nitrofurantoinen behoort evenals furazolidon, nitrofurural en furaltadon tot de nitrofururaanderivaten, stoffen die al zo'n 40 jaar bekend zijn, maar waarvan de antibacteriële eigenschappen pas 25 jaar geleden aan het licht traden. Nitrofurantoinen kwamen in 1953 als chemotherapeutica in gebruik.

Antibacteriële werking

Nitrofurantoinen zijn werkzaam tegen *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus aerogenes* en *Streptococcus faecalis*. Voor vrijwel alle genoemde micro-organismen bedraagt de minimaal remmende concentratie ong. 20 mcg/ml; voor *Proteus mirabilis* is deze echter 50-200 mcg/ml. Tegen *Pseudomonas aeruginosa* is nitrofurantoinen praktisch niet werkzaam. Bij bacteriën in het rust- zowel als in het vermenigvuldigingsstadium werkt nitrofurantoinen bacteriostatisch, slechts in hoge concentraties werkt het bactericide. De werkzaamheid wordt door bloed of etter niet vermindert.

Het is gebleken, dat de nitrofururaanderivaten hun werkzaamheid uitoefenen doordat zij remmend werken op verschillende enzymsystemen van de bacteriën.

In vitro ontwikkelden oorspronkelijk gevoelige micro-organismen op den duur een zekere resistentie; in vivo is resistentie-ontwikkeling tot nu toe niet waargenomen. Micro-organismen, die weinig of niet gevoelig zijn voor nitrofurantoinen, zijn soms ook enigermate resistent tegen andere antibacteriële stoffen (beperkte kruisresistentie).

Resorptie en uitscheiding

Nitrofurantoinen worden na orale toediening snel geresorbeerd. Deze stof verschijnt als regel reeds na 30 minuten in de urine en twee tot zes uur na de toediening is de concentratie in de urine maximaal. Acht uur

*Samengesteld door de Redactiestaf.

na toediening van een enkele dosis nitrofurantoinen is deze stof niet meer in de urine aantoonbaar. Bij de mens wordt nitrofurantoinen voor ongeveer 40% onveranderd in de urine uitgescheiden; bij de gebruikelijke dosering varieert de concentratie van 200 tot 400 mcg/ml. Omzettingsprodukten van nitrofurantoinen kunnen de urine bruin kleuren (1). Zeer kleine hoeveelheden worden met de faeces uitgescheiden. Tengevolge van de snelle excretie is na orale toediening van nitrofurantoinen de concentratie in het bloed zo gering, dat de bloedspiegel niet meetbaar is.

Nitrofurantoinen kan kort na intraveneuze toediening wél in het bloed worden aangetoond; men heeft kunnen vaststellen dat de halfwaardetijd van de verdwijning uit het plasma ongeveer 20 minuten bedraagt (2).

Na de orale toediening van nitrofurantoinen in de vorm van macrokristallen is de resorptie trager; er ontstaan concentraties in de urine, die lager zijn dan die welke na toediening van de gewone tabletten ontstaan (3). Macrokristallen-bevattende capsules (in Nederland nog niet verkrijgbaar) zouden minder aanleiding tot klachten van de tractus intestinalis geven (4). In het dierexperiment is gebleken dat nitrofurantoinen in de liquor cerebrospinalis kan doordringen. In vitro en bij dierproeven konden in het interstitiële weefsel en in de lymfvaten van de nier concentraties nitrofurantoinen worden bereikt, die gelijk waren aan of hoger waren dan die in het bloedplasma.

Over de betekenis hiervan voor de behandeling van ontstekingen in het nierweefsel bij de mens is nog geen uitspraak te doen.

Bij de mens passeert nitrofurantoinen de placenta (5).

Indicaties

De hoge concentraties nitrofurantoinen in de urine en het feit, dat nitrofurantoinen in het serum en in de weefsels nauwelijks aantoonbaar is, maken dit chemotherapeuticum bij uitstek geschikt voor de behandeling van de niet gecompliceerde, acute infecties van de urinewegen.

Nitrofurantoinen geeft zelden aanleiding tot het ontwikkelen van resistentie, waardoor het eveneens geëigend is bij het voorkómen van recidieven bij chronische pyelonefritis en geïndiceerd voor de profylaxe bij diagnostische en therapeutische ingrepen in het gebied van de tractus urogenitalis.

Over het nut van de behandeling van prostatitis en acute pyelonefritis met nitrofurantoinen zijn de meningen nog steeds verdeeld. Het is geenszins bewezen dat het uitsluitend toedienen van nitrofurantoinen (zonder andere therapie) bij deze afwijkingen afdoende resultaten geeft.

Dosering

De gebruikelijke dosering voor volwassenen en kinderen is 5 mg/kg lichaamsgewicht per 24 uur. De totale 24-uurs hoeveelheid dient over 3 à 4 doses te worden verdeeld met tijdsintervallen van 6 à 8 uur, teneinde urinespiegels van voldoende hoogte te handhaven.

De optimale dosering voor volwassenen is 400 mg/24 uur. Bij de behandeling van afwijkingen veroorzaakt door voor nitrofurantoinen weinig gevoelige bacteriën, kan bij uitzondering 8-10 mg/kg noodzakelijk zijn. Het verdient aanbeveling de tabletten tijdens of na een maaltijd in te nemen. Een behandeling gedurende zes dagen is bij acute ongecompliceerde infecties doorgaans voldoende; indien na 10 dagen behandeling geen bevredigend resultaat is bereikt heeft verdere toediening geen zin. De onderhoudsdosering bij langdurige behandeling is 100-200 mg/24 uur; bij kinderen 2-3 mg/kg lichaamsgewicht per 24 uur.

Bij een gestoorde nierfunctie dient de dosering te worden aangepast; de verminderde uitscheidingscapaciteit zal enerzijds tot ongewenste concentraties in het plasma kunnen leiden, anderzijds kunnen de concentraties in de urine dalen tot onder de waarden, die voor een antibacteriële werkzaamheid noodzakelijk zijn. Bij een kreatinineklaring lager dan 100 ml/min. is de uitscheiding van nitrofurantoin met de urine reeds verminderd. Is de kreatinineklaring lager dan 80 ml/min. dan is een zeer zorgvuldige begeleiding noodzakelijk, om veilig tussen de klippen van onwerkzame urine-spiegels en onaanvaardbare bijwerkingen door te kunnen varen (6). Bij een kreatinineklaring van 30 ml/min. of minder moet men van de toepassing van nitrofurantoin afzien. Indien men (b.v. bij heftig braken) nitrofurantoin intraveneus wil toedienen, geve men tweemaal per etmaal een drie uren durend druppelinfuus van 180 mg in 50 ml vloeistof.*

Contra-indicaties

Nitrofurantoin is gecontra-indiceerd bij patienten met een ernstig gestoorde nierfunctie (oligurie, anurie). Men gebruike nitrofurantoin niet bij zuigelingen alvorens zij de leeftijd van 1 à 2 maanden (afhankelijk van hun ontwikkeling) hebben bereikt, omdat de voor het metaboliseren van nitrofurantoin noodzakelijke enzym-systemen nog onvoldoende tot ontwikkeling kunnen zijn gekomen.

Bijwerkingen

Misselijkheid, braken, hoofdpijn, duizeligheid en een gevoel van algehele malaise zijn frekwent optredende bijwerkingen (7). De gastro-intestinale bijwerkingen worden waarschijnlijk door een directe prikkeling van de maag veroorzaakt (8).

De genoemde bijwerkingen traden op bij ongeveer 15% van de patienten (9). Minder frekwent treden overgevoeligheidsreacties op, zoals exantheem (soms gepaard gaande met koorts en jeuk). Sporadisch zijn anafylactische shock, astma-aanvallen, reacties van trachea en bronchiën, longoedeem en pleuro-pulmonale afwijkingen ("eosinofiele" infiltraten in de longen met exsudaatvorming) geconstateerd (7,9,10,11,12,13).

Enkele gevallen van megaloblastaire anemie (tengevolge van foliumzuurdeficiëntie bij langdurig gebruik van nitrofurantoin) en van hemolytische anemie (bij patienten met een tekort aan glucose-6-fosfaat-dehydrogenase) zijn waargenomen.

De vrij zeldzaam voorkomende, maar ernstigste bijwerkingen van nitrofurantoin zijn de polyneuropathieën ("polyneuritis") (14,15,16). Deze bijwerkingen treden voornamelijk op bij patienten met een gestoorde nierfunctie na toediening van relatief te hoge doses (300 tot 600 mg/dag). De eerste klachten kunnen acroparesthesieën zijn; deze kunnen later worden gevolgd door toenemende spierzwakte en sensible uitvalsverschijnselen aan handen en voeten ("glove and stocking"). (Het ziektebeeld is niet specifiek, het wordt b.v. ook gezien bij uremie (17), diabetes mellitus en bij amyloidosis.) Bij patienten met een normale nierfunctie konden elektromyografisch stoornissen van extremiteitsspieren worden aangetoond bij een dosering van 150 mg furadantoin per dag (18). Zodra paresthesieën worden geconstateerd, dient het gebruik van nitrofurantoin te worden gestaakt, teneinde het optreden van ernstige (veelal irreversibele) neurologische complicaties te voorkómen (16).

*Het hiertoe benodigde nitrofurantoin-natrium is in Nederland nog niet verkrijgbaar.

Conclusie

Na toediening per os kan nitrofurantoinen in de weefsels en het plasma nauwelijks worden aangetoond, doch de concentraties in de urine bereiken een zodanige waarde dat een antibacteriële werking kan worden verwacht tegen die micro-organismen, die veelvuldig de oorzaak van urineweginfecties zijn. Bij een onvoldoende nierfunctie kunnen enerzijds de concentraties van nitrofurantoinen in de urine echter te laag zijn om een therapeutisch effect te kunnen hebben en neemt anderzijds het risico van bijwerkingen toe, doordat grotere hoeveelheden in het lichaam achterblijven.

Maagklachten, hoofdpijn en duizeligheid zijn veelvuldig voorkomende bijwerkingen.

Paresthesieën kunnen wijzen op het zich ontwikkelen van ernstige polyneuropathieën; de behandeling moet dan worden gestaakt.

Nitrofurantoinen is geïndiceerd bij acute, ongecompliceerde urineweginfecties. Het is dubieus of er van een antibacteriële werking in de weefsels sprake is; derhalve verdienen de chemotherapeutica, die hun werkzaamheid zowel in het bloed en de weefsels als in de urine kunnen ontplooiën (zoals bepaalde sulfonamiden) ook bij de genoemde acute infecties de voorkeur (19,20).

Literatuur.

- (1) Drill, V.A., Pharmacol. in Medicine third ed., (1965), 296/97, Mc.Graw-Hill, New York 1965.
- (2) Paul, H.E. en M.F. Paul. The nitrofurans, Exp. Chemotherapy. Vol II, part I, (1964), Acad. Press, New York 1964.
- (3) Paul H.E., e.a. J. Pharm. Sci., 56, (1967), 882.
- (4) Hailey, F.J., Curr.ther.Res., 2, (1967), 600.
- (5) Perry, J.E. en A.L. Leblanc. Texas Reports Biol. Med., 25 (1967), 265.
- (6) Sachs, J. e.a. New. Engl.J.Med., 278, (1968), 1032.
- (7) Khorsandian, R. e.a. J.A.M.A., 189, (1963), 500.
- (8) Bygård, O. e.a. Ugeskr.Laeg., 121, (1959), 346.
- (9) Walter, A.M. en L. Heilmeyer, Antibiotika Fibel, 497, (1965), G. Thieme, Stuttgart, 1965.
- (10) Walton, C.H.A., Canad.Med.Ass.J., 94, (1966), 40.
- (11) Robinson, E.R., J.A.M.A., 189, (1964), 239.
- (12) Israel, H.L. en Diamond, P., New.Engl.J.Med., 266, (1962), 1024.
- (13) Geerling, J., N.T.v.G., 107, (1963), 653.
- (14) Ellis, F.G., Lancet II, (1962), 1136.
- (15) Laughtidge, L.W., Lancet II, (1962), 1133.
- (16) Rubenstein, C.J. en Durham, B.A., J.A.M.A., 187, (1964), 647.
- (17) Asbury, A.K. e.a. Arch.Neurol. (Chicago), 8, (1963), 413.
- (18) Lindholm, T., Neurol., 17, (1967), 1017.
- (19) Geneesmiddelenbulletin, 1, (1967), 6 en 67.
- (20) Geneesmiddelenbulletin, 2, (1968), 1.

BEHANDELING VAN ACUTE BACTERIELE MENINGITIS

In het artikel "Antimicrobiële Therapie V (duur van de behandeling)" verschenen in het Geneesmiddelenbulletin, 2, (1968), 98, werd een passage gewijd aan de behandeling van door meningokokken veroorzaakte meningitis. Voor de behandeling van deze meningitis werden sulfonamiden genoemd als adequate geneesmiddelen.

Prof.Dr.A.Ch.Ruys (Universiteit van Amsterdam) wees ons er op, dat de afgelopen tien jaren meningokokken van de B-groep steeds vaker resistent bleken te zijn voor sulfonamiden. Van de uit het gehele land afkomstige stammen behoorden in het jaar 1968 ongeveer 75% tot de genoemde B-groep; meer dan de helft daarvan was resistent tegen sulfonamiden. Wellicht is profylactische toepassing van sulfonamiden hierop van invloed geweest.

De laatste tijd is gebleken dat toepassing van sulfonamiden voor de profylaxe van meningokokken-meningitis bij (grote) bevolkingsgroepen geen zin heeft.

Indien de gevoeligheid van de verwekker bekend is, dient de behandeling van meningokokken-meningitis bij voorkeur met ampicilline, eventueel met penicilline of sulfonamiden, te geschieden. Indien de gevoeligheid niet bekend is, verdient ampicilline de voorkeur.