

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; Prof. Dr. R. H. Cormane, Amsterdam; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; Dr. K. F. Kerrebijn, Rotterdam; L. Kuenen, Leiden; J. B. Lenstra, Rotterdam; 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. L. I. Swaab, Amsterdam; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; 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 3, nr. 16

29 augustus 1969.

NIER EN DOSIS *

Bij patienten met een gestoorde nierfunctie kunnen vele geneesmiddelen niet in de normale dosering worden gebruikt. Van een aantal geneesmiddelen wordt de noodzakelijke wijziging van de dosering besproken. Het artikel geeft in een tabel praktische aanwijzingen over de dosering van antibiotica en chemotherapeutica.

Daar vele geneesmiddelen geheel of gedeeltelijk door de nier worden uitgescheiden, is het wenselijk zich bij het instellen van een farmaco-therapie steeds af te vragen of de patient een normale nierfunctie heeft. Bestaat hierover twijfel (ligt de waarde van het kreatininegehalte in het serum boven 1,5 mg per 100 ml), dan dient men zich eerst af te vragen:

- in welke mate het geneesmiddel dat men gaat toepassen door de nier wordt uitgescheiden, en zich vervolgens te realiseren,
- dat een geneesmiddel dat hoofdzakelijk via de nier wordt uitgescheiden, hoogstwaarschijnlijk ongewoon sterk zal worden gecumuleerd indien de glomerulusfiltratie ongeveer één vijfde van de norm (70-140 ml/min) is;
- dat, indien de nierfunctie is gestoord, het geneesmiddel de eerste maal in de normale dosering kan worden gegeven, maar de volgende doses òf lager dan de gebruikelijke dienen te zijn (bij geneesmiddelen met een korte halveringstijd, die dus snel worden geëlimineerd) òf met grotere intervallen dienen te worden gegeven (bij geneesmiddelen met een lange halveringstijd).

Ideaal - maar vaak niet mogelijk - is het bepalen van de dosis aan de hand van de serumconcentratie van het geneesmiddel.

In het onderstaande zijn richtlijnen gegeven voor het toedienen van een aantal geneesmiddelen dat ook bij patienten met nierfunctiestoornissen nogal eens wordt gebruikt. De richtlijnen hebben slechts betrekking op het beperkte aantal geneesmiddelen waarover in dit verband gegevens ter beschikking staan. Uiteraard kunnen alleen de grenzen worden aangegeven, waarbinnen de individueel vast te stellen dosering zich moet bewegen.

Hartglucosiden, antihypertensiva, diuretica.

De werkingsduur van digoxine en andere hartglucosiden bij patienten met nierinsufficiëntie is verlengd door de sterkere cumulatie. Hierdoor bestaat het gevaar, dat er, indien de dag-dosering niet wordt verlaagd, digitalisintoxicatie optreedt (1).

*Samengesteld door de Redactiestaf met als uitgangspunt een artikel in Drug and Therapeutics Bulletin, 7, (1969), 53.

Voor de toepassing van antihypertensiva bij een patient met verhoogde bloeddruk en een gestoorde nierfunctie zijn geen nauwkeurige richtlijnen te geven. In verband met de vele factoren waarmee rekening moet worden gehouden, is een grote klinische ervaring en een nauwlettend toezicht op het verloop van de behandeling vereist.

Guanethidine (Ismelin^(R)) en bethanidine (Esbatal^(R)) kunnen, evenals de ganglionblokkerende antihypertensiva, vooral in staande houding een aanzienlijk verminderde glomerulusfiltratie veroorzaken. Bij de behandeling van patienten met hypertensie die tevens een nierfunctiestoornis hebben, verdient het gebruik van α -methyldopa (Aldomet^(R)) de voorkeur. Dit farmacon verlaagt de vasculaire weerstand in de nier; de bloeddruk daalt, maar de doorbloeding van de nier en de glomerulusfiltratie nemen niet af (2). Omdat patienten met nierfunctiestoornissen reeds voor zeer kleine doses α -methyldopa gevoelig kunnen zijn, dient de behandeling met lage doses te worden begonnen.

Ter bestrijding van verhoogde bloeddruk bij patienten met een gestoorde nierfunctie kan ook hydralazine (Apresoline^(R)) in de normale dosering (100-200 mg per dag) worden gebruikt.

Indien de nierfunctie is gestoord neemt door de toepassing van diuretica de diurese meestal niet toe; treedt er toch enig diuretisch effect op, dan zij men er op bedacht dat het plasmavolume kan afnemen, waardoor de glomerulusfiltratie nog geringer wordt (3).

Bij een zeer geringe nierfunctie hebben de thiazides meestal weinig of in het geheel geen effect, maar kan van furosemide (Lasix^(R)) of ethacrynezuur (Edecrin^(R)) nog wel resultaat worden verwacht (4). Er kan dan echter (waarschijnlijk door cumulatie van het diureticum) ototoxiciteit optreden; bij patienten met een gestoorde nierfunctie is na de toepassing van uitsluitend ethacrynezuur in hoge doses, of van ethacrynezuur samen met antibiotica die ototoxisch kunnen werken (streptomycine, kanamycine) in normale dosering, doofheid opgetreden (5,6).

Het gebruik van kwikdiuretica bij nierfunctiestoornissen moet, gezien het risico van kwikintoxicatie, worden ontraden.

Centraalremmende farmaca.

De langwerkende barbituraten zoals fenobarbital worden, na slechts ten dele te zijn geïnactiveerd, door de nier uitgescheiden. Vooral bij een zeer beperkte diurese en een sterk zure urine kan de eliminatie via de nier heel gering zijn; de doses van deze barbituraten moeten bij patienten met een gestoorde nierfunctie worden verlaagd, of er moet van de toepassing geheel worden afgezien.

De kortwerkende barbituraten worden grotendeels in de lever geïnactiveerd, zodat bij nierfunctiestoornissen de gebruikelijke dosering kan worden gehandhaafd.

Bij de behandeling met anticonvulsiva van patienten met een nierfunctiestoornis, verdient - althans bij grand-mal epilepsie - fenytoïne (Diphantoïne^(R)) de voorkeur, omdat het in de lever wordt geïnactiveerd.

De fenothiazines worden grotendeels gemetaboliseerd in de lever; de uitscheiding van het onveranderde deel door de nier is gering. De fenothiazines kunnen bij patienten met een gestoorde nierfunctie dan ook als regel in de normale dosering worden gebruikt (7).

Van de centraal aangrijpende analgetica kan pethidine, omdat minder dan 10% met de urine wordt uitgescheiden, bij patienten met nierinsufficiëntie zonder veel bezwaar worden gebruikt. Daarentegen moet bij de toepassing van morfine ernstig rekening worden gehouden met het feit, dat 50-70% via de nier wordt geëlimineerd.

De spierverslappende werking van curare-achtige stoffen die bij narcose worden toegepast, zoals gallamine (Flaxedil^(R)), kan, indien de nierfunctie is gestoord, langdurig aanhouden. Van tubocurarine, dat voor 30% via de nier wordt uitgescheiden, is een dergelijk aanhouden van het effect niet bekend (8).

Laxantia.

Bij de toepassing van laxantia bij patienten met een tekortschietende nierfunctie zij men er op bedacht, dat het geneesmiddel kan worden geresorbeerd in de darm, doch de eliminatie via de nier onvoldoende kan zijn. Het gebruik van magnesiumsulfaat kan dan tot magnesiumintoxicatie leiden; na toediening van 2 x 15 gram per os kan een magnesiumcoma optreden.

Antimicrobiele farmaca.

Indien antimicrobiele geneesmiddelen worden toegepast bij patienten met een tekortschietende nierfunctie, moet men er in het bijzonder rekening mee houden, dat sommige dan een toxische, vaak levensbedreigende uitwerking kunnen hebben. In tabel 1 zijn de toxische effecten van een aantal antibiotica en chemotherapeutica weergegeven (9,10,11). In tabel 2 zijn van een aantal antimicrobiele geneesmiddelen gegevens vermeld die, indien een nierfunctiestoornis de therapie compliceert, bij het bepalen van de dosering van belang kunnen zijn (9-27).

Antibiotica voor oraal gebruik, die aanleiding geven tot diarree, kunnen bij patienten met een chronische nierfunctiestoornis in zeer korte tijd tot een aanzienlijke verergering van de nierinsufficiëntie leiden.

De behandeling van lage urineweginfecties bij patienten met een gestoorde nierfunctie levert bijzondere moeilijkheden op, doordat de nier het antimicrobiele geneesmiddel of niet uitscheidt, of slechts zo weinig, dat ontoereikende concentraties in de urine worden bereikt. De bestrijding van de infectie heeft dan geen effect en het risico van schadelijke werkingen van het farmacon neemt aanzienlijk toe.

Het gebruik van nitrofurantoïne (Furadantine(R)) zal in de meeste gevallen van nierinsufficiëntie achterwege moeten worden gelaten in verband met het risico van polyneuropathieën (12).

Ten aanzien van de therapie met sulfonamiden kan worden opgemerkt, dat sulfadimidine-natrium ook bij nierinsufficiëntie kan worden gebruikt, omdat ook dan een werkzame concentratie in de urine kan worden verkregen, waarbij cumulatie niet behoeft te worden gevreesd (13).

Bij een onderzoek naar de uitscheiding van sulfamethizol (Lucosil(R)) en nalidixinezuur (Negram(R)) bij patienten met nierfunctiestoornissen (14) bleek, dat normale doses niet reeds de eerste behandelingsdag (zoals bij patienten met een normale nierfunctie), maar pas na drie dagen werkzame concentraties in de urine opleveren, die evenwel gepaard gaan met hoge bloedspiegels tengevolge van cumulatie. Het onderzoek betrof 15 resp. 17 patienten en is dus te beperkt om een uitspraak over het risico van de hoge bloedspiegels te kunnen doen. Daarenboven moet, gezien het traag tot stand komen van werkzame bloedspiegels, worden betwijfeld of toepassing van sulfamethizol of nalidixinezuur bij patienten met nierfunctiestoornissen wel gemotiveerd is.

tabel 1 Toxische werkingen van enkele antimicrobiele stoffen die bij onvoldoende nierfunctie kunnen optreden.	
<u>zeer toxisch</u>	<u>toxisch</u>
chloramfenicol - beenmergremming	colistine(-methaansulfonaat) - nefrotoxisch, neurotoxisch
kanamycine - nefrotoxisch, ototoxisch	gentamycine - ototoxisch, nefrotoxisch
nitrofurantoïne - polyneuritis, megaloblast. anaemie	nalidixinezuur - fotosensibilisering
	novobiocine - beenmergremming (hepatotoxisch ?)
	polymyxine-B - nefrotoxisch, neurotoxisch
	streptomycine - ototoxisch
<u>weinig toxisch</u>	
tetracycline - verhoging bloedureumgehalte (t.g.v. versterkte eiwitafbraak)	
cefalosporines - nefrotoxisch in hoge doses (23)	
erythromycine(-estolaat) - hepatotoxisch	
penicillines - in zeer hoge doses encefalopathie (16), nefropathie en verstoring van de elektrolytenbalans (15,17).	

Literatuur.

- (1) Geneesmiddelenbulletin, 3, (1969), 40.
- (2) Onesti, G., Amer. J. Cardiol., 17, (1966), 668.
- (3) Hunt, J.C. & F.T. Maher, Amer. J. Cardiol., 17, (1966), 642.
- (4) Geneesmiddelenbulletin, 2, (1968), 88.
- (5) Pillay, V.K.G. et al., Lancet, 1, (1969), 77.
- (6) Mathog, H. en W.J. Klein Jr., New Engl. J. of Med., 280, (1969), 1223.
- (7) Zehnder, K. et al., Biochem. Pharmacol., 13, (1962), 531.
- (8) Churchill-Davidson, H.C. et al., Anaesthesiology, 28, (1967), 540.
- (9) Barber, H., Practitioner, 184, (1965), 37.
- (10) Kunin, C.M., Annals Int. Med., 67, (1967), 151.
- (11) Geneesmiddelenbulletin, 1, (1967), 22.
- (12) Geneesmiddelenbulletin, 3, (1969), 43.
- (13) Williams, D.M. et al., Lancet, 1, (1968), 1058.
- (14) Goff, J.B. e.a., J. of Urology, 99, (1968), 371.
- (15) Baldwin, D.S. et al., New Engl. J. Med., 279, (1968), 1245.
- (16) Bloomer, H.A. et al., J. Amer. Med. Ass., 200, (1967), 121.
- (17) Brumner, F.R. & P.G. Frick, Brit. Med. J., 4, (1968), 550.
- (18) Curtis, J.E. et al., Brit. Med. J., 2, (1967), 537.
- (19) Eastwood, J.B. & J.R. Curtis, Brit. Med. J., 1, (1968), 486.
- (20) Kunin, C.M., Proc. 3rd Int. Congr. Nephrol. Washington, 3, (1966), 193.
- (21) Kunin, C.M., J. Amer. Med. Ass., 202, (1967), 704.
- (22) McQuillen, M.P. et al., Arch. Neurol. (Chic.), 18, (1968), 402.
- (23) Postgrad. med. J., Cephaloridine supplement, Vol. 43, (1967).
- (24) Sachs, J. e.a., New Engl. J. of Med., 278, (1968), 1032.
- (25) Geneesmiddelenbulletin, 2, (1968), 36.
- (26) Stein, W. e.a., Arzneimittelforsch., 19, (1969), 827.
- (27) McCloskey, R.V. en C.P. Haynes Jr., Anticancer. Agents Chemother., (1967), 770.

tabel 2 Doserings van antimicrobiële geneesmiddelen bij patiënten met een gestoorde nierfunctie									
geneesmiddel	e l i m i n a t i e			halfwaardetijd in het serum bij:		wijziging van de dosering bij nierfunctiestoornissen		Merkmamen ^(R) . De namen zijn ter verduidelijking vermeld; de opsomming is niet volledig. Uit de aangehaalde literatuur was niet steeds op te maken of de onderzoeken met een (bepaald) merkpreparaat werden verricht.	
	excretie in urine in % van de dosis in ± 12 u.		andere wijze v. eliminatie	normale nierfunctie	gestoorde nierfunctie	dose-ring	interval tussen doses		
	*)	%					s		
ampicilline	or. i.m.	20-40 45-70	lever	1-2 uur	?	?	?	Amfipen, Penbritin, Pentrexyl	
carbenicilline	par.	65-85	?	2-3 uur	12½ uur	↓↓ VV	8-12 uur	Pyopen	
cefaloridine		75-80	?	1½ uur	20-24 uur	↓ V	24 uur	Cepalorin, Keflodin	
cefalotine		60-75	lever	½ uur	3-18 uur	↓ V	24 uur	Keflin	
chlooramfenicol		65-90	lever	1½-5 uur	3-4½ uur	=	ongewijzigd (6 uur)		
chloortetracycline	or.	10-15	lever	5½ uur	7-10 uur	NG		Aureomycin	
cloxacilline		25-75	lever	½ uur	2 uur	=	ongewijzigd (4-6 uur)	Orbenin, Penstapho-N	
colistine	i.m.	40	?	1½-2½ uur	2-3 dagen	↓↓ VV	3-4 dagen	Colimycine, (-methaansulfonaat)	
cycloserine	or.	30-70	lever	8-10 uur	?	↓↓ VV(?)	?	s	
dicloxacilline		50-75	lever	½ uur	1½ uur	=	ongewijzigd (4-6 uur)	Stampen	
dmc-tetracycline	or. i.v.	9-40 40	lever	12 uur	?	↓↓ VV	3-4 dagen	Ledermycina	
doxycycline		40-45	lever	22 uur	22 uur	=	ongewijzigd (24 uur)	Vibramycin	
erytromycine	or. i.v.	2-8 12-15	lever	or.2-3 uur i.v.1½ uur	5-6 uur	=	ongewijzigd (4-12 uur)	Erythrocline	
fusidinezuur		0,1	lever	4-6 uur	?	=	8 uur	Fucidin	
gentamycine		80	lever(?)	1-1½ uur	verlengd	↓↓ VV	?	s Garamycin	
isoniazide	or.	5-25	lever	or.1-4 uur i.v.½-3½ uur	?	↓ V(?)	?	s Nidaton	
kanamycine	or. i.m.	0,3-1½ 50-80	lever(?)	3-4 uur	3-4 dagen	↓↓ VV	3-4 dagen	Kamynex, Kanacyn, Kanamytrex	
lincomycine	or. par.	2-8 25-30	lever	4-6 uur	12 uur	↓ V	12 uur	Lincocyn	
metacycline		60	lever	14 uur	?	↓↓ VV	3-4 dagen	Rondomycin	
meticilline		60-75	lever	½-1 uur	4 uur	=	ongewijzigd (4 uur)	Celbenin	
nalidixinezuur		90	?	1½-2 uur	verlengd	NG		Negram	
nitrofurantoin		90	?	½ uur	?	NG		Furadantine	
novobiocine		2-3	lever	or.6-10 uur i.v.1-3½ uur	?	=	ongewijzigd (6-12 uur)	Cathomycin	
oxacilline	or. par.	25-75 35-45	lever	½ uur	2 uur	=	ongewijzigd (4-6 uur)	Penstapho	
oxytetracycline	or. par.	15-30 40-70	lever	9½ uur	?	↓↓ VV	3-4 dagen	Terramycin, Vendarcin	
PAS	or.	60-95	lever	i.v.½-1 uur or.3-5 uur	?	?	?	s	
penicilline (benzyl-)	par.	60-85	lever	½-1 uur	7-10 uur	↓ V	8-10 uur		
polymyxine-B	i.m.	60	?	6 uur	2-3 dagen	↓↓ VV	3-4 dagen		
rifamide		10	lever	1-2 uur	ongewijzigd	=	ongewijzigd (4-6 uur)	Rifocine	
rifampicine		25	lever	1-2 uur	ongewijzigd	=(?)	ongewijzigd (4-6 uur)		
ristocetine		30-50	?	2-3 uur	?	↓↓ VV	?	s	
streptomycine	i.m. i.v.	50-60 80-100	?	2½ uur	2-4 dagen	↓↓ VV	3-4 dagen		
sulfadimidine		90	?	12-15 uur	verkort?	=	ongewijzigd (4 uur)	Sulphamezathine (S-MEZ)	
tetracycline	or. par.	15-35 40-60	lever	8½ uur	2-4 dagen	↓↓ VV	3-4 dagen		
vancomycine	or. i.v.	3 80-90	?	2-4 uur	9 dagen	↓↓ VV	9 dagen		

*) : de toedieningsweg is slechts aangegeven indien een verschil in excretie daartoe aanleiding geeft
 ? : onbekend
 (?) : onzeker
 s : bepaling van de concentratie in het serum is gewenst

↓↓ : sterk verlagen
 ↓ : gering verlagen
 = : niet verlagen
 NG : niet gebruiken

Overdrukken van de bovenstaande tabel zijn op verzoek verkrijgbaar bij de Redactie.