

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. Teigeler, 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 tss. 2337 Telex: 32362 Soza-Lsdm.
Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 3, nr.5

14 maart 1969.

CEFALOSPORINES*

De schimmel *Cephalosporium acremonium* vormt een aantal stoffen met antibiotische werking, waaronder cefalosporine-N (een penicilline), cefalosporine-P (een aan fusidinezuur verwant steroid) en het antibioticum cefalosporine-C. Met de laatstgenoemde stof zijn o.m. semi-synthetisch de cefalosporines bereid die therapeutisch worden toegepast, zoals cefalotine en cefaloridine.

Cefalotine en cefaloridine zijn nauw verwant aan de penicillines; de eersten zijn derivaten van 7-amino-cefalosporaanzuur, de penicillines van 6-amino-penicillaanzuur. Deze zuren hebben in hun structuur de voor de antibiotische werking essentiële β -lactamring gemeen; deze is bij de cefalosporines met een zesledige dihydrothiazine-ring en bij de penicillines met een vijfledige thiazolidine-ring verbonden.

Werking

De cefalosporines werken evenals de penicillines bactericide; hun werkingsspectrum komt grotendeels overeen met dat van het semi-synthetische breedspectrum-penicillinederivaat ampicilline (1). De cefalosporines zijn weinig gevoelig voor stafylokokken-penicillinase, maar worden onwerkzaam gemaakt door cefalosporinasen. Dit zijn enzymen die o.m. worden gevormd door Gramnegatieve bacteriën en in dat geval meestal in hun biologisch gedrag identiek zijn met de penicillinasen. De cefalosporines zijn in vitro evenals benzylpenicilline werkzaam tegen Grampositieve kokken (stafylokokken, pneumokokken en β -hemolytische streptokokken, Gramnegatieve kokken (meningokokken, gonokokken) en Grampositieve staafjes (clostridia, *B. anthracis*, difteriebacteriën). Daarnaast zijn zij evenals ampicilline in vitro werkzaam tegen Gramnegatieve bacteriën zoals *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis*, *E. coli* en *Haemophilus influenzae*. Tegen *Proteus mirabilis*, *H. influenzae*, meningokokken en gonokokken zijn de cefalosporines minder werkzaam dan ampicilline. In tegenstelling tot ampicilline zijn zij wèl werkzaam tegen penicillinase-vormende stafylokokken.

*Samengesteld door de Redactiestaf.

Niet of weinig gevoelig voor de cefalosporines zijn Klebsiella, Aerobacter, Streptococcus faecalis (enterokokken) en Pseudomonas aeruginosa (2,3,4). Stafylokokken die resistent zijn tegen methicilline, oxacilline of cloxacilline kunnen dit ook zijn tegen cefalosporines. Bacteriële resistentie tegen cefalosporines ontwikkelt zich in vitro (met name bij gramnegatieve micro-organismen) als regel geleidelijk volgens het meertrapspatroon, maar kan zich ook snel ontwikkelen.

Resorptie en uitscheiding

Cefalotine en cefaloridine worden in tegenstelling tot de penicillines na orale toediening zeer slecht geresorbeerd (1-5% van de toegediende hoeveelheid) (5,6,7); zij moeten daarom parenteraal worden gegeven. Na i.m. injectie van 500 mg cefaloridine ontstaan $\frac{1}{2}$ -1 uur later bloedspiegels van maximaal 10-12 microgram/ml; 6 uur na de inspuiting is de bloedspiegel 1.4 microgram/ml (6). Na i.m. toediening van cefalotine daalt de bloedspiegel sneller; een half uur na inspuiting van 500 mg is de concentratie 6-10 microgram/ml. Ongeveer 4 uur na toediening is cefalotine niet meer in het bloed aan te tonen (5,7).

De verdeling van de cefalosporines in het lichaam komt overeen met die van de penicillines: de bloed-liquorbarrière wordt moeilijk gepasseerd, in de gal ontstaan concentraties overeenkomende met die in het bloed (8), in de urine ontstaan aanmerkelijk hogere concentraties (6,9,5). De uitscheiding van de cefalosporines geschiedt grotendeels in de urine, bij cefalotine overwegend door tubulaire excretie, bij cefaloridine hoofdzakelijk door glomerusfiltratie. Cefaloridine wordt onveranderd uitgescheiden; cefalotine wordt in de lever ten dele omgezet, zodat een deel in een minder werkzame vorm in de urine verschijnt (10).

Cefalotine wordt in het bloed voor 60% aan eiwit gebonden, de eiwitbinding van cefaloridine is uitermate gering (11,12).

Bij nierfunctiestoornissen kunnen zeer hoge bloedspiegels van de cefalosporines ontstaan; de concentratie in de urine kan dan echter twintigmaal geringer zijn dan onder normale omstandigheden.

Toxiciteit en bijwerkingen

De toediening van cefalosporines in hoge dosering (b.v. meer dan 6 g cefaloridine per dag) kan necrose van de niertubuli veroorzaken, hetgeen cylindrurie, albuminurie en zelfs anurie tengevolge kan hebben (11). De nefrotoxiciteit van cefaloridine is waarschijnlijk groter dan die van cefalotine (15,16). Wellicht neemt het risico van nierbeschadiging toe, wanneer men cefalosporines combineert met andere antibiotica die nefrotoxisch werken. Bij toepassing van hoge doses cefalotine (8-14 g/dag) kan de Coombstest positief worden, hetgeen soms samengaat met het optreden van hemolytische anemie (17).

Bijwerkingen

Bij de gebruikelijke doseringen zijn de cefalosporines evenals de penicillines weinig toxisch. Op de voorgrond staan de overgevoeligheidsverschijnselen, die bij 1-4% van de patiënten optreden (5,18,10,19,20,21). (Dit percentage is ongeveer even hoog als dat bij de penicillines). Omdat de werkingsspectra van de cefalosporines en van de penicillines veel overeenkomst vertonen, werden de cefalosporines aanvankelijk vooral belangrijk geacht als alternatief voor de penicillines bij de behandeling van patiënten die voor penicilline overgevoelig zijn.

Men meende dat er tussen de cefalosporines en de penicillines geen groeps-overgevoeligheid zou bestaan (22,5,23). De laatste jaren is bij herhaling het tegendeel gebleken (24,25,26,27,28); er zal dus met kruisovergevoeligheid wel degelijk rekening moeten worden gehouden. De overgevoeligheid uit zich o.m. in dermatosen, oedeem, rhinitis, koorts en eosinofilie.

Penicilline-allergie en/of hoge concentraties cefalosporines in het bloed verhogen waarschijnlijk het risico van hemolytische anemie; de patiënten die hemolytische anemie kregen, hadden een verminderde nierfunctie en waren allen vroeger met penicilline behandeld (17).

Zowel na het gebruik van cefalotine als van cefaloridine zijn er veranderingen in de leverfunctie (nl. van de SGOT- en de SGPT-waarden) waargenomen (31). Intraveneuze toepassing van cefalosporines in hoge dosering kan thromboflebitis veroorzaken (32).

Er kunnen superinfecties door niet-gevoelige micro-organismen (*Pseudomonas aeruginosa*) ontstaan (24).

De injectie van cefalotine (als natriumzout) kan pijnlijk zijn, met name wanneer 1 g of meer i.m. wordt toegediend; bij cefaloridine, dat niet als zout en in kleinere hoeveelheden wordt toegepast, komt deze onaangename bijwerking nauwelijks voor.

Indicaties

Infecties door bacteriën die niet op de gebruikelijke antibiotica reageren, maar in vitro gevoelig blijken te zijn voor de cefalosporines.

Urineweginfecties (33) en luchtweginfecties door Gramnegatieve bacteriën, die in vitro voor cefaloridine gevoelig zijn.

Infecties door penicillinase-vormende stafylokokken.

Infecties veroorzaakt door voor penicilline gevoelige micro-organismen bij patiënten met penicilline-allergie, waarbij evenwel met kruisovergevoeligheid voor cefalosporines rekening moet worden gehouden.

Contra-indicaties en waarschuwingen

Overgevoeligheid voor cefalosporines.

Onvoldoende nierfunctie; de hierdoor vertraagde uitscheiding en hoge bloedspiegels van de cefalosporines verhogen de kans op nefrotoxische bijwerkingen (met name geldt dit voor cefaloridine).

Cefalosporines mogen (in verband met chemische onverenigbaarheid) in infusen o.m. niet samen met andere antibiotica of calciumverbindingen worden toegediend (34).

Dosering

Cefaloridine: volwassenen:

(i.m. of i.v.) 1-3 gram per 24 uur, over 2-3 doses verdeeld.

kinderen:

20-60 mg/kg lichaamsgewicht per 24 uur.

Cefalotine: volwassenen:

(i.m. of i.v.) 2-6 g per 24 uur, over 4-6 doses verdeeld.

kinderen:

40-80 mg/kg lichaamsgewicht per 24 uur.

Conclusie

Cefalotine en cefaloridine zijn nauw verwant aan de penicillines; hun werkingsspatroon komt grotendeels met dat van ampicilline overeen. De genoemde cefalosporines moeten parenteraal worden toegediend. Cefaloridine is relatief werkzaamere dan cefalotine; na toediening van eenzelfde dosis bereikt cefaloridine hogere en langer aanhoudende bloedspiegels dan cefalotine. Cefaloridine wordt onveranderd, doch cefalotine wordt ten dele in een minder werkzame vorm in de urine uitgescheiden. De injectie van cefalotine kan pijnlijk zijn, die van cefaloridine is het niet. De nefrotoxiciteit van cefaloridine is groter dan die van cefalotine.

Men zij terughoudend met de toediening van cefalosporines aan zwangeren, aan prematuren (bij wie de eliminatiemechanismen nog onvoldoende functioneren) en aan kinderen onder de leeftijd van één jaar.

Bij patiënten met een onvoldoende nierfunctie moet met een verhoogd risico van bijwerkingen rekening worden gehouden.

Preparaten

Cefaloridine: Cepalorin^(R) - amp. à 500 mg en à 1 g
Keflodin^(R) - amp. à 500 mg en à 1 g
Cefalotine: Keflin^(R) - amp. à 1 g

Literatuur

- (1) Geneesmiddelenbulletin, 2, (1968), 31.
- (2) Warnecke, B. Arzneimittelforsch., 17, (1967), 1537.
- (3) Naumann, P. Arzneimittelforsch., 17, (1967), 469.
- (4) Schumacher, G.E. J. Amer. Pharmaceut. Ass., NS6, (1966), 430.
- (5) Griffith, R.S. en R. Black, JAMA, 189, (1964), 823.
- (6) Muggleton, P.W. e.a. Brit. Med. J. II, (1964), 1234.
- (7) Klein, J.O. e.a. Amer. J. Med. Sci., 248, (1964), 640.
- (8) Murdoch, J.M.C. en A.M. Geddes, Brit. Med. J. II, (1964), 1238.
- (9) Stewart, G.T. en R.J. Holt, Lancet II, (1964), 1305.
- (10) Lee, Cl. e.a. Clin. Med., 70, (1963), 1123.
- (11) Sidell, S. e.a. Arch. intern. Med., 112, (1963), 21.
- (12) Barber, M. en P.M. Waterworth., Brit. Med. J. II, (1964), 344.
- (13) Kabius, S.A. en S. Cohen, Antimicrob. Agents Chemother., 4, (1964), 207.
- (14) Annotation, Lancet II, (1967), 1264.
- (15) Hisman, A.R. JAMA, 200, (1967), 724.
- (16) Council on Drugs, JAMA, 206, (1968), 1289.
- (17) Gralnick, H.R. e.a. JAMA, 199, (1967), 725.
- (18) Herrell, W.E. e.a. Clin. Pharmacol. Ther., 4, (1963), 709.
- (19) Walters, E.W. e.a. Antimicrob. Agents Chemother., (1963), Amer. Soc. Microbiol. Ann. Arbor, 1964, pag. 247.
- (20) Weinstein, L. e.a. JAMA, 189, (1964), 829.
- (21) Koplan, K. en L. Weinstein, JAMA, 200, (1967), 181.
- (22) Parker, C.W., Amer. J. Med., 34, (1963), 747.
- (23) Apicella, M.A., New Engl. J. Med., 274, (1966), 1002.
- (24) Merril, S.L. e.a. Ann. Intern. Med., 64, (1966), 1.
- (25) Kubinski, S.A. e.a. JAMA, 193, (1965), 165.
- (26) Rothschild, P.D. en D.B. Doty, JAMA, 196, (1966), 372.
- (27) Thoburn, R. e.a. JAMA, 198, (1966), 345.
- (28) Scholand, J.F. e.a. JAMA, 206, (1968), 130.
- (29) Vraag 37, Ned. Tijdschr. Geneesk., 111, (1967), 1413.
- (30) Editorial, JAMA, 199, (1967), 495.
- (31) Foord, R.D. e.a. Praxis, 55, (1966), 978.
- (32) Siquier, F. e.a. Bull. Soc. med. Hôp. Paris, 117, (1966), 511.
- (33) Gardner, J.C. e.a. Lancet II, (1966), 725.
- (34) Geneesmiddelenbulletin, 2, (1968), 18.