

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; Dr. K. F. Kerrebijn, Rotterdam; I. Ph. L. Koperberg, Utrecht; 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 4, nr. 5

13 maart 1970.

RIFAMPICINE *

Van het antibioticum rifamycine-B, verkregen uit cultures van *Streptomyces mediterranei*, hebben drie derivaten therapeutische toepassing gevonden, nl. rifamycine-SV, rifamide en rifampicine.

De rifamycines zijn in vitro zeer actief tegen grampositieve bacteriën, tegen *Mycobacterium tuberculosis* en enkele atypische mycobacteriën, de meeste stammen van *Staphylococcus aureus* (ook indien resistent tegen andere antibiotica), van *Streptococcus pyogenes* en van pneumokokken (1). Tegen de genoemde bacteriën is de activiteit van de rifamycines groter dan die van o.m. de penicilline/cefalosporine-groep en van de tetracyclines, erytromycine of fucidinezuur. De werkzaamheid op *Streptococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae* en *Neisseria meningitidis* is geringer. De staafvormige gramnegatieve bacteriën zijn als regel weinig gevoelig. Bepaalde virussen, zoals pokken- en adenovirusstammen en het trachoomvirus worden door rifampicine in hun groei geremd; over de bruikbaarheid bij de behandeling van virusinfecties kan echter nog geen uitspraak worden gedaan (2,3).

Door kweken op antibiotica bevattende voedingsbodems kunnen vrij snel (volgens het ééntrapsmechanisme) mutanten van *Staph. aureus*, *Strept. pyogenes*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* en *M. tuberculosis* ontstaan, die resistent zijn tegen de rifamycines (1).

Omdat het ontwikkelen van resistentie mede afhankelijk is van het aantal ongevoelige bacteriën dat bij het begin van de behandeling aanwezig is, gelden de bevindingen in vitro niet zonder meer in vivo.

Rifampicine (Rifadin(R), Rimactan(R)) onderscheidt zich van de overige rifamycines door het antibacterieel spectrum, de resorptie en de uitscheiding. Rifampicine is sterker werkzaam; het heeft daardoor een breder werkingsspectrum; het is niet alleen tegen grampositieve verwekkers werkzaam, maar ook (doch minder sterk) tegen gramnegatieve bacteriën zoals *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonellae*, *Shigellae*, *Haemophilus* en de meeste stammen van *Pseudomonas aeruginosa*. De werkzaamheid tegen gramnegatieve bacteriën is in vitro vergelijkbaar met die van ampicilline of tetracycline. In tegenstelling tot de overige rifamycines wordt rifampicine na orale toediening vrijwel volledig geresorbeerd. Het wordt in vergelijking tot de overige rifamycines minder snel uit de bloedbaan in de lever opgenomen. Er ontstaan hogere en langer aanhoudende bloedspiegels (2,4). De concentraties in gal en urine zijn hoger, die in de liquor cerebrospinalis aanmerkelijk lager dan die in het bloed. Rifampicine wordt in een geringer percentage in de gal uitgescheiden. In 24 uur wordt ongeveer 40% in de gal en 20% in de urine teruggevonden

als onveranderd rifampicine en als metaboliëten (5); de overige rifamycines worden voor 80% in de gal en voor 10% in de urine uitgescheiden (1). Van de in de gal uitgescheiden rifampicine + metaboliëten wordt een deel - nl. de onveranderde vorm - in de darm opnieuw geresorbeerd ("entero-hepatische kringloop") (5,6). De resorptie en de uitscheiding van rifampicine verlopen volgens een zeer complex mechanisme. Bij kinderen in het eerste levensjaar bestaan er grote variaties in de resorptie, die tot nu toe niet zijn verklaard (5).

Evenals bij de overige rifamycines kan bij lever- of niëraandoeningen de verhouding waarin rifampicine in de gal en in de urine wordt uitgescheiden, sterk variëren. Ingeval de galafvloed is belemmerd (afsluitingsicterus) neemt de uitscheiding via de nier toe. Er ontstaan tijdelijk hoge bloedspiegels; voor onveranderd rifampicine bedraagt de halfwaardetijd van verdwijnen uit het bloed dan ongeveer 5,5 uur in plaats van (de normale) 3 uur. Bij anurie wordt rifampicine geheel in de gal uitgescheiden. De concentratie van onveranderd rifampicine in het bloed is dan gelijk aan die bij een ongestoorde nierfunctie; het is echter niet bekend, of dit ook voor de metaboliëten geldt (5).

Klinische ervaringen

De toepassing bij diverse door rifampicine-gevoelige micro-organismen veroorzaakte infecties heeft tot uiteenlopende behandelingsresultaten geleid.

Bij patienten aan wie na galblaasextirpatie antibiotica, w.o. rifampicine, werden toegediend, ontstond geen verandering in de microflora van de gal (5); deze toepassing van rifampicine vereist nader onderzoek.

In een aantal, maar niet in alle, gevallen werden met rifampicine gunstige resultaten bereikt bij de behandeling van osteomyelitis en van acute infecties van oren, neus, keel, huid, longen en urinewegen, die door rifampicine-gevoelige micro-organismen waren veroorzaakt (5).

Bij onderzoekingen over de werkzaamheid van 900-1200 mg rifampicine per dag bij chronische urineweginfecties en chronische bronchitis, bleek de behandeling soms bij een deel van de patienten tot een gunstig resultaat te leiden, maar een aantal onderzoekers zag slechts een gering of in het geheel geen effect (5,7,8). Met name werden geen of onbevredigende resultaten bereikt bij infecties, die door gramnegatieve bacteriën zoals *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* of *Pseudomonas* waren veroorzaakt.

Bij dragers van meningokokken bleken deze bacteriën na toediening van 600 mg rifampicine per dag gedurende vier dagen, bij vrijwel alle proefpersonen voor tenminste 30 dagen uit de nasofarynx te verdwijnen (9).

De toepassing van een éénmalige dosis van 900 mg rifampicine bij patienten met een acute gonokokken-infectie had bij ongeveer 90% van het aantal gevallen effect. Dit resultaat is gunstiger dan dat bij oraal gebruik van b.v. tetracyclines of ampicilline en staat slechts weinig ten achter bij dat van de éénmalige i.m. toediening van 1,2 mega-eenheden procaine penicilline. Een eventueel tevens aanwezige syfilitische infectie wordt niet gecamoufleerd, doordat *Treponema pallidum* niet gevoelig is voor rifampicine (5,10).

Resistentie-ontwikkeling

Rifampicine geeft niet alleen in vitro, maar ook bij therapeutische toepassing, snel aanleiding tot het ontstaan van bacteriële resistentie. In 35-60% van het aantal gevallen ontstond - soms reeds op de derde dag van de behandeling - resistentie bij streptokokken, pneumokokken, *E. coli*, enterokokken, *Proteus*, *Klebsiella* en *Pseudomonas*; bij stafylokokken in on-

geveer 40% en bij H. influenzae in ongeveer 15% (5,7,8,11,12). Resistentie-ontwikkeling trad vooral op bij infecties door gramnegatieve bacteriën zoals urineweginfecties (8). Resistentie tegen rifampicine houdt tevens resistentie tegen de overige rifamycines in, doch kruisresistentie met andere antibiotica ontbreekt (13).

De ontwikkeling van bacteriële resistentie tegen rifampicine kan althans *in vitro* worden vertraagd door het combineren met andere antibiotica zoals tetracyclines, erytromycine, kanamycine, lincomycine, oxacilline en benzylpenicilline (14,15,16).

Tuberculose

In *vitro* zijn *Mycobacterium tuberculosis* en andere mycobacteriën zeer gevoelig voor rifampicine; verschillende onderzoekers stelden vast dat de werkzaamheid geringer dan of gelijk aan die van isoniazide (INH) is, maar groter dan die van andere tuberculostatica inclusief streptomycine en para-aminosalicylzuur (PAS) (17,18,19,20).

Bij experimentele infecties door *M. tuberculosis* bij de muis bleek de werkzaamheid van rifampicine meestal groter te zijn dan die van INH en de overige tuberculostatica; na toediening van een combinatie van INH en rifampicine gedurende vier maanden kon de infector niet meer in de longen en de milt van de proefdieren worden aangetoond (21,22,23,24,25,26). Kruisresistentie met andere tuberculostatica ontbreekt (13,27). Stammen van *M. tuberculosis* die primair resistent zijn tegen rifampicine zijn nog niet gevonden (28).

De minimale remmende concentratie rifampicine bij humane tuberkelbacillen is - afhankelijk van het gebruikte kweekmedium - 0,5-5 mcg/ml (20). Bij de mens bedragen de maximale bloedspiegels na oraal gebruik van 600 mg rifampicine vóór de maaltijd na 2 uur ongeveer 6-8 mcg/ml; na 12 uur zijn deze waarden ongeveer 1 mcg/ml geworden en na 24 uur zijn nog sporen rifampicine aan te tonen (29,30,31,32).

De gevoeligheid van *M. tuberculosis* komt tot uitdrukking in de gunstige resultaten bij de behandeling van tuberculose met rifampicine in combinatie met andere tuberculostatica zoals ethambutol, isoniazide, capreomycine en viomycine, ook in die gevallen, waarbij de tuberkelbacillen resistent waren tegen streptomycine, isoniazide, para-aminosalicylzuur en een aantal "reserve"-geneesmiddelen zoals ethambutol en capreomycine (5,29,33,34,35,36,37,38,39,40).

Bij de bestrijding en behandeling van tuberculose vormt de ontwikkeling van bacteriële resistentie tegen de toegepaste geneesmiddelen het centrale probleem; tuberculostatica worden daarom als regel gecombineerd gegeven (41). Meestal worden isoniazide (INH) en streptomycine in combinatie met para-aminosalicylzuur gegeven; na zes maanden of nadat het sputum negatief is geworden, continueert men meestal de behandeling met INH en PAS gedurende één tot drie jaar. De overige tuberculostatica zoals ethionamide, pyrazinamide, capreomycine, kanamycine, viomycine, ethambutol (42) en rifampicine werden doorgaans als "reserve"-geneesmiddelen aangeduid; evenwel worden enkele van deze farmaca, o.a. ethionamide, ethambutol en rifampicine, thans primair toegepast. Rifampicine wordt meestal in combinatie met INH gegeven; het wordt beter verdragen dan PAS en het heeft niet de toxische werkingen van b.v. streptomycine, kanamycine, viomycine en capreomycine.

Bijwerkingen

Erytheem treedt op in ongeveer 1%, gastro-intestinale verschijnselen komen bij ongeveer 3% van de met rifampicine behandelde patienten voor. Sommige leverfunctieproeven vertoonden bij ongeveer 2% van het aantal patienten

abnormale waarden; de broomsulfaleineproef gaf zelfs bij 60% te lage uitkomsten; bij langdurig gebruik van rifampicine was dit zelfs bij alle patiënten het geval. De lage broomsulfaleinewaarden zouden, evenmin als de soms optredende passagère lichte hyperbilirubinemie, een klinisch-pathologische betekenis hebben en aan competitie bij de uitscheiding zijn te wijten. De stoornissen waren steeds reversibel. (5,43,44). Vele patiënten vertonen tijdens het gebruik van rifampicine een gele of rode verkleuring van de urine, het zweet, de huid of het traanvocht; dit wordt toegeschreven aan de bruinrode kleur van het preparaat.

Indicaties

Alle vormen van longtuberculose. Over de behandeling met rifampicine van extrapulmonaire tuberculose, met name van meningitis tuberculosa, kan nog geen oordeel worden gegeven. Bij primaire tuberculose wordt aan combineren met INH de voorkeur gegeven; bij recidieven dient de combinatie op grond van het bacteriologisch onderzoek te worden gekozen (vaak wordt met ethambutol gecombineerd). Rifampicine dient steeds met andere geneesmiddelen gecombineerd te worden toegepast.

Bij de behandeling van de overige infecties veroorzaakt door voor rifampicine gevoelige micro-organismen gebruikte men rifampicine slechts indien met andere antibiotica geen resultaat werd bereikt; met het oog op de mogelijke snelle resistentie-ontwikkeling is ook dān combinatie met in vitro synergistisch werkende antibiotica zoals erytromycine, bacitracine, fucidinezuur, of tetracyclines, noodzakelijk. Ook bij de bestrijding van doorgaans goed gevoelige ziekteverwekkers zoals stafylokokken dient een behandeling met uitsluitend rifampicine te worden vermeden (11). Bij acute gonokokken-infecties kan bij overgevoeligheid voor penicilline rifampicine als alternatief dienen.

Contra-indicaties

Gestoorde galafvloed, icterus; eerste drie maanden van de zwangerschap; overgevoeligheid voor rifamycines.

Dosering

Bij tuberculose wordt aan volwassenen per os 600 mg per 24 uur in één dosis vóór het ontbijt gegeven. Voor kinderen bedraagt de dosering per os 20 mg per kg lichaamsgewicht per 24 uur. Bij de overige infecties wordt - met het oog op het risico van resistentie-ontwikkeling - hoger gedoseerd, nl. 900-1200 mg per 24 uur. De resorptie verloopt gunstiger indien rifampicine vóór de maaltijd wordt ingenomen. Patiënten die tevens met anticoagulantia worden behandeld, dienen frequenter dan gebruikelijk te worden gecontroleerd, omdat bij een aantal van deze patiënten de dosering van het toegepaste coumarinederivaat moet worden verhoogd; dit geldt b.v. voor acenocoumarol (Sintrom(R)). (Bij andere antibiotica is meestal juist verlagen van de dosering van de coumarinen nodig.)

Literatuur

- (1) Geneesmiddelenbulletin, 3, (1966), 99.
- (2) Annotation. Lancet, I, (1969), 976.
- (3) Leading Article. Brit. Med. J., 3, (1969), 588.
- (4) Grumbach, F. en N. Riat. Rev. Tuberc. Pneumol., 31, (1967), 749.
- (5) Detli, L. et al. Int. Symp. on Rimactane (1968), Ciba, Basel, 1968.
- (6) Furesz, S. et al. Arzneimitt. Forsch., 17, (1967), 726.
- (7) Citron, K.H. en J. Robert Hay. Lancet, II, (1968), 982.
- (8) Brickner, F.W. J. Clin. Pharmacol., 9, (1969), 243.
- (9) Deal, W.B. en E. Sanders. New Engl. J. Med., 281, (1969), 641.
- (10) Cobbold, R.J.C. et al. Brit. Med. J., 4, (1968), 681.
- (11) Mc Gabe, W.R. en V. Loriam. Amer. J. Med. Sci., 256, (1968), 255.
- (12) Atlas, E. en H. Turck. Amer. J. Med. Sci., 256, (1968), 247.
- (13) Arioli, V. et al. Arzneimitt. Forsch., 17, (1967), 523.
- (14) Arioli, V. et al. Boll. Chim. Farm., 108, (1969), 368.
- (15) Bals, H.G. en S. Filipescu. Arzneimitt. Forsch., 19, (1969), 1285.
- (16) Baudens, J.C. en Y.A. Chabbert. Pathol.-Biol., 17, (1969), 391.
- (17) Sensi, F. et al. Antimicrob. Agents Chemother., (1966), 699.
- (18) Stutmeier, K.D. et al. Applied Microbiol., 17, (1969), 861.
- (19) Loriam, V. en M. Finland. Applied Microbiol., 17, (1969), 202.
- (20) Furesz, S. Antib. et Chemother., 15, (1970), Karger Basel/New York 1970.
- (21) Havel, A. et al. Antib. et Chemother., 16, (1970), Karger Basel/New York 1970.
- (22) Grumbach, F. et al. Tubercle, Lond., 50, (1969), 280.
- (23) Yoshida, F. Antib. et Chemother., 16, (1970), Karger Basel/New York 1970.
- (24) Batten, J. Tubercle, Lond., 50, (1969), 294.
- (25) Grumbach, F. Tubercle, Lond., Suppl., (1969), 12.
- (26) Verbit, L. Acta Tub. Pneumol. Belg., 60, (1969), 397.
- (27) Pallanza, R. et al. Arzneimitt. Forsch., 17, (1967), 529.
- (28) Hobby, G.L. et al. Amer. Rev. Resp. Dis., 59, (1969), 777.
- (29) Clark, J. en A. Wallace. Tubercle, Lond., 58, (1967), 144.
- (30) Verbit, L. en A. Gyselen. Amer. Rev. Resp. Dis., 98, (1968), 923.
- (31) Verbit, L. Acta Tub. Pneumol. Belg., 60, (1969), 358.
- (32) Constans, P. et al. Acta Tub. Pneumol. Belg., 60, (1969), 299.
- (33) Selroos, O. et al. Proc. Scand. Symp. capreom., ethamb., rifamp., Scand. J. Resp. Dis., Suppl., 69, (1969), 34, Høkegaard, Copenhagen 1969.
- (34) Gyselen, A. et al. Amer. Rev. Resp. Dis., 98, (1968), 933.
- (35) Editorial. New Engl. J. of Med., 280, (1969), 615.
- (36) Verbit, L. en A. Gyselen. Amer. Rev. Resp. Dis., 98, (1968), 923.
- (37) Pines, A. et al. Tubercle, Lond., 48, (1967), 281.
- (38) Baronti, A. en H. Lukinovich. Tubercle, Lond., 48, (1968), 180.
- (39) Revue Tubercul. Pneumol. 33-ria, (1969), Masson & Cie., Paris 1969.
- (40) Constans, P. et al. Revue Tubercul. Pneumol. 33, (1969), 145, Masson & Cie. Paris 1969.
- (41) Today's drugs. Brit. Med. J., 3, (1968), 664.
- (42) Geneesmiddelenbulletin, 2, (1968), 63.
- (43) Kradolfer, F. Schweiz. Med. Wochschr., 98, (1968), 622.
- (44) Cohn, H.D. J. Clin. Pharmacol., 2, (1969), 118.