

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. 6

27 maart 1970.

In kort bestek

DE PENICILLINES EN CEFALOSPORINES *

Penicillines

De penicillines werken bactericide op zich delende bacteriën; zij remmen de synthese van stoffen die bij de bacterie wel, maar bij de mens niet in de celwand voorkomen.

Penicillines worden als regel onwerkzaam door (maag)zuur en door de penicillinasen die door stafylokokken en darmbacteriën zijn gevormd. De penicillines geven langzaam en trapsgewijs aanleiding tot bacteriële resistentie; in de algemene praktijk behoeft men behalve bij infecties door penicillinasevormende stafylokokken voor resistentie niet al te bezorgd te zijn. Bij een zeer langdurige behandeling, zoals bij endocarditis, kan ontwikkeling van bacteriële resistentie plaatsvinden.

Indeling penicillines

1. met het gewone spectrum

Parenterale toepassing: benzylpenicilline (-G) en langwerkende vormen zoals procaine- (Depocilline^(R)), benzathine- (Penidural^(R)) en clemizol-penicilline (Megacillin^(R)).

Orale toepassing (zuurbestendig): fenoxymethylpenicilline (-V) (Acipen-V^(R), Oratren^(R)); feneticilline (Bendralan^(R), Broxil^(R)) en propicilline (Delprosyn^(R), Prevepen^(R)).

Hoewel de penicillines alle hetzelfde antimicrobieel spectrum hebben, is de werkzaamheid tegen de penicilline-gevoelige microben bij de diverse derivaten verschillend. Tot de bacteriën die voor penicilline goed gevoelig zijn behoren grampositieve kokken en grampositieve staafjes; de gevoeligheid van gramnegatieve staafjes is gering. Goed gevoelig zijn voorts *Treponema pallidum* en *Actinomyces*; niet gevoelig zijn *M. tuberculosis*, virussen, gisten en schimmels.

2. met breder spectrum

Parenterale toepassing: carbenicilline (Pyopen^(R))

Parenterale en orale toepassing: ampicilline (Amfipen^(R), Penbritin^(R), Pentrexyl^(R)).

Het breder spectrum van deze penicillines houdt in dat de werkzaamheid tegen gramnegatieve staafjes groter, maar die tegen de andere gevoelige bacteriën geringer is dan van benzylpenicilline. Voor ampicilline zijn goed gevoelig *H. influenzae*, *Proteus*, *E. coli*, *Salmonellae* en *Shigellae*; voor carbenicilline is ook *Pseudomonas aeruginosa* soms gevoelig.

3. voor bijzondere infecties: penicillinase-bestendig

Parenterale toepassing: meticilline (Celbenin(R))

Parenterale en orale toepassing: oxacilline (Penstapho(R)); cloxacilline (Orbenin(R), Penstapho-N(R)).

Combinatie van penicilline met andere antibiotica

Het valt als regel niet te voorspellen of daarbij een ruimer (synergisme), geringer (antagonisme) dan wel onveranderd (additie) totaal effect zal optreden. Gefixeerde combinaties hebben doorgaans het nadeel, dat de dosering van één der componenten te hoog of ontoereikend is; dit geldt ook voor de veelvuldig toegepaste combinatie penicilline + streptomycine en de mengsels van benzylpenicilline met langwerkende penicillineverbindingen.

Bijwerkingen

Penicillines hebben een zeer geringe toxiciteit; slechts in extreem hoge doses bij intraveneuze of intrathecale toediening kan meningiale prikkeling en soms arachnoiditis of encefalopathie optreden.

Overgevoelighedsreacties worden bij ongeveer 2% van de patienten waargenomen. Deze reacties zijn contactdermatitis bij uitwendig gebruik, slijmvliesreacties bij inhalatie, urticaria en andere exanthemen. Men dient steeds bedacht te zijn op de mogelijkheid dat anafylactische shock kan optreden; ook al is de frequentie bij i.m. toediening slechts 1:400.000.

Patienten kunnen ook overgevoelig zijn voor procaine of antihistaminica, zodat na toediening van penicillinepreparaten die procaine of clemizol bevatten, overgevoelighedsreacties (w.o. anafylactische shock) kunnen optreden. Ingeval de patient overgevoelig is voor benzylpenicilline kan orale of parenterale toediening van de (half)synthetische penicillines eveneens tot overgevoelighedsreacties leiden. Overgevoeligheid wordt vooral door lokale oppervlakte behandeling veroorzaakt. Oraal gebruik zou minder aanleiding tot overgevoelighedsreacties geven dan de parenterale toepassing. Deze ongewenste effecten zijn bij lijders aan astma bronchiale, allergische rhinitis, urticaria en atopisch eczeem ongeveer tweemaal zo vaak waargenomen als bij andere patienten.

Veranderingen van bacteriële flora na oraal gebruik kunnen zich manifesteren als frequente en dunne ontlasting, stomatitis (coli bacillen, gisten en schimmels) en vaginitis (gisten).

Indicaties

Ernstige infecties door penicilline-gevoelige micro-organismen zoals meningitis, osteomyelitis, endocarditis, sepsis: benzylpenicilline *in hoge dosering*.

Lichte tot matig ernstige infecties door goed gevoelige micro-organismen (stafylo-, strepto-, pneumo- en gonokokken), zoals infecties van de huid, furunculosis, otitis externa, acute otitis media, pneumonie: langwerkende benzylpenicillinepreparaten en zuurbestendige penicillinederivaten.

Voor profylaxe: langwerkende penicillines.

Infecties waarbij een breed spectrum antibioticum is vereist:

Spoedeisende behandeling van ernstige infecties zoals meningitis en sepsis (mits deze niet door penicillinasevormende stafylokokken zijn veroorzaakt); endocarditis door enterokokken: ampicilline *in hoge dosering* (parenterale toediening). Acute urineweginfecties door E. coli, P. mirabilis en enterokokken, typhus abdominalis, luchtweginfecties door H. influenzae, zoals bronchitis en sinusitis: ampicilline.

Urineweginfecties door Pseudomonas aeruginosa of Proteussoorten: carbenicilline *in hoge dosering*.

Infecties door penicillinasevormende stafylokokken: meticilline, oxacilline en cloxacilline.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor penicilline of bestanddelen van penicillinepreparaten zoals procaine of clemizol. Niet toepassen bij uitwendige (oppervlakte-) behandeling (zalven, inhalaties, strooi poeders, zuigtabletten).

Toedieningswijze, voorzorgen

Van de penicillines voor parenteraal gebruik kan benzylpenicilline (Na- of K-zout) behalve intramusculair ook intraveneus of intralumbaal c.q. intrathecaal worden toegediend; de langwerkende preparaten alleen intramusculair.

Intramusculaire toediening is soms (bij meticilline en carbenicilline steeds) pijnlijk. Oraal werkzame derivaten moeten bij voorkeur vóór de maaltijd worden gegeven. Bij patienten op leeftijd verblijven penicillines langer in het bloed en kunnen hogere serumconcentraties bereiken; dit is ook het geval wanneer de nier- of leverfunctie is gestoord. Na toediening van penicillines in therapeutische doses aan zwangeren ontstaan in het foetale bloed concentraties die ongeveer een kwart van de bloedspiegel bij de moeder bedragen; met de moedermelk worden slechts minimale hoeveelheden uitgescheiden. Langwerkende penicillines dienen niet aan kinderen in de eerste levensweken of aan prematuren te worden gegeven i.v.m. de tragere uitscheiding en het risico van hoge procainespiegels in het bloed. Door combinatie met probenicid wordt de uitscheiding van penicillines door de nier vertraagd.

PENICILLINES	toedieningsweg		aantal doses per 24 uur	hoeveelheid per dosis		
	or.	parent.		volwassenen	kinderen 1-12 jaar	kinderen 0-1 jaar
benzylpenicilline	-	i.m./i.v.	3	0,2-5 mega E*	10.000-15.000 E/kg	10.000 E/kg
procaine-penicilline	-	i.m.	1-2	0,6 mega E	0,3 mega E	-
benzathine-penicilline	-	i.m.	(1x p. 4 wk)	1,2 mega E	0,6-1,2 mega E	-
fenoxymethylpenicilline	+	-	4	250-500 mg	12,5-25 mg/kg	-
feneticilline	+	-	4	250-500 mg	12,5-25 mg/kg	-
propicilline	+	-	4	250-500 mg	12,5-25 mg/kg	-
meticilline	-	i.m./i.v.	6	1-2 g	100 mg/kg	-
oxacilline	+	i.m./i.v.	4-6	500 mg oraal 500 mg i.m.	12,5 mg/kg oraal 12,5 mg/kg i.m.	12,5 mg/kg oraal
cloxacilline	+	i.m./i.v.	4	500 mg oraal	12,5 mg/kg oraal	-
			6	500-1000 mg i.m.	25 mg/kg i.m.	12,5-25 mg/kg i.m.
ampicilline	+	i.m./i.v.	4	500-1000 mg oraal	12,5-25 mg/kg oraal	25 mg/kg oraal
			3-6	500-1000 mg i.m.	12,5 mg/kg i.m.	25 mg/kg i.m.
carbenicilline	-	i.m./i.v.	4	1,5-2 g i.m.	100-250 mg/kg	50-100 mg/kg
			6	5 g i.v.	250 mg/kg (bij Pseudomonas-infecties)	

gebu®5-1970

* mega E = 1.000.000 E

Bij pasgeborenen is de renale uitscheiding van penicilline geringer dan bij de wat oudere zuigeling; dit is ook bij prematuren het geval. De dosering van benzylpenicilline dient derhalve in deze gevallen verhoudingsgewijs lager te zijn; procaine-penicilline dient niet te worden toegepast.

Bij wat oudere zuigelingen vindt de eliminatie door omzetting en uitscheiding sneller plaats dan bij de volwassene; daarom is een hogere dosering per kg lichaamsgewicht vereist.

N.B. Niet lager doseren dan de aangegeven beneden-grens. (Dosering bij intrathecale of intralumbale toediening is niet vermeld.)

Cefalosporines

De cefalosporines werken evenals de penicillines bactericide. Zij zijn weinig gevoelig voor stafylokokkenpenicillinase, maar zij worden onwerkzaam gemaakt door cefalosporinasen die door sommige gramnegatieve bacteriën worden gevormd.

Indeling cefalosporines

De halfsynthetische derivaten cefalotine (Keflin^(R)) en cefaloridine (Cepalorin^(R), Keflodin^(R)) worden oraal vrijwel niet geresorbeerd; de toediening dient intramusculair of intraveneus te geschieden. Oraal werkzame derivaten, zoals cefalexine, zijn in ontwikkeling. In vitro komt het antimicrobieel spectrum van de cefalosporines met dat van ampicilline sterk overeen, doch verschilt daarvan doordat de cefalosporines wél werkzaam zijn tegen penicillinasevormende stafylokokken en minder werkzaam tegen enkele gramnegatieve staafjes (*Proteus mirabilis*, *H. influenzae*, *Salmonellae*, *Shigellae*) en kokken (meningo- en gonokokken, enterokokken). De cefalosporines zijn niet werkzaam tegen *Pseudomonas aeruginosa*. Resistentie tegen cefalosporines ontwikkelt zich als regel langzaam en trapsgewijs; gramnegatieve staafjes kunnen echter zeer snel resistent worden. Er bestaat kruisresistentie tussen cefalotine en cefaloridine; soms eveneens tussen de cefalosporines en meticilline, oxacilline en cloxacilline.

Bijwerkingen

In de gebruikelijke doseringen geven de cefalosporines weinig bijwerkingen; de toxiciteit is groter dan die van de penicillines.

Nierbeschadiging. De cefalosporines, met name cefaloridine, kunnen in hoge doses necrose van de niertubuli veroorzaken waardoor anurie kan ontstaan. Bij onvoldoende nierfunctie kunnen door de vertraagde uitscheiding hoge bloedspiegels van cefalosporines ontstaan, waardoor het risico van een nefrotoxische werking toeneemt.

Overgevoelighedsreacties. De frequentie waarin door cefalosporines overgevoelighedsreacties optreden is ongeveer gelijk aan die bij de penicillines. Men dient rekening te houden met de mogelijkheid, dat de patienten die overgevoelig zijn voor penicillines dit tevens voor cefalosporines kunnen zijn. Tijdens de toepassing van cefalosporines zijn afwijkende uitkomsten van leverfunctieproeven geconstateerd; voorts werd na toepassing van hoge doses de coombstest positief.

Indicaties

Infecties door penicillinasevormende stafylokokken. Urineweginfecties door gramnegatieve bacteriën mits de verwekkers in vitro gevoelig zijn voor cefalosporines.

N.B. Tegen salmonella-infecties (*typhus abdominalis*) zijn de cefalosporines niet werkzaam.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor cefalosporines; onvoldoende nierfunctie (bij cefaloridine).

Toedieningswijze, voorzorgen

De cefalosporines worden als regel intramusculair toegediend, doch kunnen ook intraveneus worden gegeven; de intramusculaire injectie van cefalotinenatrium is pijnlijk. Bij langdurige intraveneuze toediening van cefalosporines kan tromboflebitis optreden.

CEFALOSPORINES	Dosering per 24 uur		
	volwassenen	kinderen	
		1-12 jaar	0-1 jaar
cefalotine	4 x 1000 mg 6 x 500 mg	2 x 20-40 mg/kg	
cefaloridine	2-3 x 1000 mg	2-3 x 25 mg/kg	2-3 x 15 mg/kg

cebu® 6 1970