

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-694211 tst. 2337, telex 32362

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, 's-Gravenhage; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Prof. Dr. S. J. Nijdam, Nijmegen; J. H. Pannekoek, Gorinchem; Dr. P. Siderius, Leidschendam; 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

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Versijnt eenmaal per veertien dagen

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 6, nr. 1

28 januari 1972.

TRIMETHOPRIM + SULFAMETHOXAZOL

Trimethoprim wordt in combinatie met sulfamethoxazol toegepast bij de behandeling van infecties van verschillende genese en lokalisatie. In Nederland zal deze combinatie onder de namen Bactrimel® en Eusaprim® op de markt komen; elders is deze combinatie in de handel onder de namen Bactrim® resp. Septrin®.

Trimethoprim blokkeert dihydrofolinezuurreductase en het voorkomt de reductie van dihydrofolinezuur tot tetrahydrofolinezuur waardoor de bacteriële DNA-synthese tot stilstand komt.

Zoals bekend zijn de sulfonamiden competitieve antagonisten van para-aminobenzoëzuur en blokkeren zij de synthese van het bovengenoemde dihydrofolinezuur. In vitro is aangetoond dat de gecombineerde werking van het zwak bactericide trimethoprim en het bacteriostatische sulfamethoxazol doorgaans bactericide is.

Door trimethoprim met een sulfonamide (sulfamethoxazol) te combineren treedt synergisme op voor de antimicrobiële werkzaamheid van de componenten.

Bacteriologisch onderzoek heeft uitgewezen, dat indien een micro-organisme gevoelig is voor beide componenten het synergistisch effect aanzienlijk is; de meest effectieve verhouding der componenten variëert van 1:20 tot 1:40.

Indien het micro-organisme ongevoelig is voor één van de bestanddelen, is het synergistisch effect doorgaans geringer. Het optimum ligt dan bij een andere verhouding; b.v. bij Neisseriae die voor trimethoprim niet gevoelig zijn, is een verhouding van 1 op 1 het werkzaamst.

Het combineren van trimethoprim met een sulfonamide heeft bovendien invloed op de *ontwikkeling van bacteriële resistentie*. Bij de toepassing van trimethoprim treedt betrekkelijk snel resistentie op; door het te combineren met een sulfonamide (sulfamethoxazol) wordt dit in belangrijke mate tegengegaan. Het is echter aannemelijk dat resistentie tegen de combinatie vooral zal ontstaan ingeval het micro-organisme voor één der componenten ongevoelig is.

Resorptie, verdeling, uitscheiding

Trimethoprim wordt bij orale toediening vrijwel volledig geresorbeerd; daarna vindt een snelle verspreiding over de weefsels en de lichaamsvloeistoffen plaats. De bloedspiegel bereikt na 1½-4 uur het maximum.

In 12 uur wordt 40% van de toegediende hoeveelheid trimethoprim onveranderd uitgescheiden via de nieren. Trimethoprim, een zwakke base, wordt sneller uitgescheiden indien de urine zuur is, in tegenstelling tot de sulfonamiden die bij alkalische urine beter worden uitgescheiden.

De halveringstijd van trimethoprim in het plasma bedraagt bij volwassenen ongeveer 8½ uur; bij jonge kinderen is de halveringstijd aanmerkelijk korter (globaal de helft).

Bij de gebruikelijke dosering van 320 mg trimethoprim + 1600 mg sulfonamide per dag, zijn de verhoudingen van de componenten in het plasma en in de extracellulaire vloeistoffen 1:15-20, in de urine en de weefsels 1:3-5 en in het sputum 1:2.

Antibacteriële werkzaamheid

Trimethoprim is aanvankelijk alleen bij de behandeling van malaria toegepast.

Bij de behandeling van microbiële infecties wordt trimethoprim steeds in combinatie met een sulfonamide toegepast terwille van het synergistische effect en met het oog op de dan minder snel optredende resistentie.

Merkpreparaten bevatten sulfamethoxazol, dat bij volwassenen een met die van trimethoprim vrijwel overeenkomende halveringstijd vertoont (8½ resp. 9 uur).

Het *antibacteriële werkingsspectrum* van trimethoprim is wat breder dan dat van de sulfonamiden, met dien verstande dat de werkzaamheid van trimethoprim ten opzichte van de meest gevoelige micro-organismen per gewichtseenheid groter is.

Van de grampositieve kokken zijn streptokokken en pneumokokken in vitro goed gevoelig voor trimethoprim, stafylokokken minder; enterokokken (*S. faecalis*) zijn in vitro vaak gevoelig, maar in vivo valt weinig effect te verwachten omdat enterokokken het foliumzuur uit het omgevende weefsel (vocht) kunnen benutten. Gramnegatieve kokken (gono- en meningokokken) zijn voor trimethoprim weinig gevoelig. Gramnegatieve staafjes zoals *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus vulgaris*, *Salmonellae* en *Shigellae* zijn goed gevoelig, *Klebsiellae*, *Bordetella pertussis* (*H. pertussis*) en sommige *Proteus* stammen zijn matig gevoelig, *Pseudomonas aeruginosa* is resistent. *M. tuberculosis* en *Treponema pallidum* zijn ook ongevoelig.

Het combineren van trimethoprim met een sulfonamide (met dezelfde halveringstijd) heeft een slechts geringe verbreding van het spectrum van trimethoprim tengevolge; essentieel is het synergisme, waardoor de werkzaamheid toeneemt.

Indicaties en plaatsbepaling

Trimethoprim + sulfamethoxazol kan worden toegepast bij:

luchtweginfecties: exacerbaties van chronische bronchitis, acute bronchitis;

urineweginfecties: acute en chronische cystitis, cystopyelitis en pyelonefritis;

bepaalde maagdarminfecties: tyfeuze *Salmonella*-infecties ('enteric fever'); dragers van *Salmonella typhi* en paratyphi.

Uiteraard kan van de toepassing van trimethoprim + sulfamethoxazol bij

infecties door (goed) gevoelige micro-organismen succes worden verwacht. De bepaling van de 'plaats' van de trimethoprim + sulfamethoxazol combinatie heeft nog een voorlopig karakter (zie ook Geneesmiddelenbulletin 4 (1970) 11-18).

Bij *acute luchtweginfecties* (exacerbaties van chronische bronchitis en acute bronchitis) is trimethoprim + sulfamethoxazol waarschijnlijk even werkzaam als ampicilline of tetracycline; alleen indien deze infecties door voor deze middelen weinig gevoelige micro-organismen zijn veroorzaakt, is van de combinatie een beter effect te verwachten. Bij *chronische bronchitis* is van een continue behandeling (profylaxe van exacerbaties) met trimethoprim + sulfamethoxazol ongeveer hetzelfde effect te verwachten als van de gebruikelijke behandeling met b.v. tetracyclines. Toepassing van de combinatie in adequate dosering (2 x 2 tabl./dag - tabl. à 80 mg trimethoprim + 400 mg sulfamethoxazol) langer dan 14 dagen lijkt in verband met het risico van bijwerkingen ongewenst. Bij de behandeling van *pneumokokkenpneumonie* verdient penicilline nog altijd de voorkeur.

Bij infecties van de *bovenste luchtwegen*, de bijholten, de tonsillen en het middenoor is de bruikbaarheid van trimethoprim + sulfamethoxazol nog onduidelijk.

Acute en recidiverende urineweginfecties reageren goed op trimethoprim + sulfamethoxazol; in ziekenhuizen is bij urineweginfecties de combinatie vaak werkzaam waar antibiotica falen. Enterokokkeninfecties reageren slecht.

Gonorrhoe reageert gunstig op trimethoprim + sulfamethoxazol, doch voor een bevredigend resultaat is 4-5 dagen behandeling vereist; de resultaten zijn dan niet beter dan die van een éénmalige toediening van penicilline. Aspecifieke urethritis reageert onvoldoende op een behandeling met de combinatie. *Treponema pallidum* is ongevoelig.

Waarschijnlijk is de combinatie bij de behandeling van *tyfus abdominalis* even werkzaam als chlooramfenicol of ampicilline.

Lokale infecties, zoals *geïnfecteerde wonden* en *osteomyelitis* vereisen als regel een langdurige toepassing van trimethoprim + sulfamethoxazol, hetgeen in verband met het risico van bijwerkingen niet gewenst is.

Bijwerkingen van trimethoprim + sulfamethoxazol

Maagdarmverschijnselen komen bij 2-4% van de behandelde patienten voor; voornamelijk maagklachten, anorexie, misselijkheid, maar ook braken en diarree of constipatie.

Huidafwijkingen zoals urticaria en exantheem (soms hemorragisch!) ontstonden in ongeveer 2% van de gevallen; sommige onderzoekers zagen bij doseringen van 6 tabletten (à 80 mg trimethoprim + 400 mg sulfamethoxazol) per dag in 10% van het aantal behandelde patienten exantheem.

Hematologische afwijkingen. Tot nu toe zijn bij doseringen van 6 tabletten per dag na enkele dagen behandeling leukopenie en trombocytopenie geregistreerd. Ook werd koorts, exantheem, lymfklierzwellings en remming van het myeloïde beenmerg waargenomen. Als regel verdwenen de afwijkingen enige tijd na het staken van de behandeling.

Over de frequentie waarin de hematologische afwijkingen optreden kan nog geen uitspraak worden gedaan.

Kristallurie. De component sulfamethoxazol wordt voor 30% als geacetylerde metabooliet via de nieren geëlimineerd; in de urine kunnen kristallen van geacetyleerd sulfamethoxazol voorkomen wanneer de urineproductie minder dan één liter per 24 uur bedraagt en de urine een pH <6

heeft.

Gezien het werkingsmechanisme van trimethoprim en gelet op de potentiële toxiciteit van sulfonamiden dient men er op bedacht te zijn dat bij gebruik van trimethoprim + sulfamethoxazol op ruimere schaal, bijwerkingen tengevolge van stoornissen in de foliumzuurstofwisseling (anemieën), overgevoeligheidsreacties, methemoglobinemie, hepato- en neurotoxische verschijnselen en beenmergbeschadigingen (remming, agranulocytose) (frequenter) aan het licht zullen treden. Het melden van vermoede bijwerkingen (Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen) kan bijdragen tot een snelle evaluatie van de toxiciteit.

Contra-indicaties en voorzorgen

Bij ernstige afwijkingen van de lever dient trimethoprim + sulfamethoxazol niet te worden toegepast. Bij nierinsufficiëntie zijn bepalingen van de plasmaconcentratie vereist en dient de dosering te worden aangepast. Voorts vormen leuko- en trombocytopenie een contra-indicatie.

De combinatie mag niet worden toegediend aan jonge zuigelingen of prematuren; toepassing bij zwangeren is ongewenst.

Indien langer dan 14 dagen 2 x 2 tabletten trimethoprim + sulfamethoxazol worden toegediend is frequent bloedonderzoek (leukocyten- en trombocytenaantal) noodzakelijk. De vochttoevoer dient zodanig te zijn dat de urineproductie niet daalt beneden 1 liter per dag.

Dosering

De doseringsbreedte van trimethoprim + sulfamethoxazol is gering; als regel wordt bij volwassenen met 2 x 2 tabletten (= totaal 320 mg trimethoprim + 1600 mg sulfamethoxazol) het te verwachten resultaat bereikt.

Een dosering van 2 x 1 tablet is mogelijk geschikt voor een langdurige behandeling bij chronische urineweginfecties, maar waarschijnlijk ontoereikend voor de behandeling van chronische luchtweginfecties.

Verhoging van de dosis tot 2 x 3 tabletten leidt niet tot duidelijk betere resultaten, maar vergroot zeker de kans op bijwerkingen.

De behandeling dient tenminste vijf dagen, maar bij voorkeur niet langer dan 14 dagen te worden voortgezet; bij een langere duur van de therapie neemt het risico van bijwerkingen toe.

Voor kinderen onder de leeftijd van 12 jaar wordt 6 mg trimethoprim + 30 mg sulfamethoxazol per kg lichaamsgewicht per dag aanbevolen.

Omdat bij jonge kinderen het eliminatiepatroon zowel van trimethoprim als van sulfamethoxazol varieert met de leeftijd en verschilt van de eliminatie bij volwassenen, kan een juiste dosering van de combinatie (1:5) bij jonge kinderen moeilijk worden aangegeven. Vooralnog is toediening aan kinderen onder de leeftijd van 6 maanden af te raden.

Trimethoprim + Sulfamethoxazol preparaten			
<i>preparaten</i>		<i>trimethoprim</i>	<i>sulfamethoxazol</i>
Bactrimel®	tabletten	80 mg	400 mg
	tabletten	20 mg	100 mg
	siroop per 5 ml	40 mg	200 mg
Eusaprim®	tabletten	80 mg	400 mg
	tabletten	20 mg	100 mg
	siroop per 5 ml	40 mg	200 mg

gebu© 34'72