

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

Verschijnt eenmaal per veertien dagen

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 6, nr. 18

17 november 1972.

OVERZICHT TUBERCULOSTATICA

Antibiotica

Streptomycine

Streptomycine werkt bacteriostatisch en bactericide. Bij monotherapie ontstaat snel resistentievorming. Ten opzichte van kanamycine komt een enkele keer kruisresistentie voor.

Bijwerkingen. Blijvende beschadiging van het evenwichtsorgaan en van het gehoororgaan kan ontstaan, meestal na langdurige toediening. Deze beschadiging hangt samen met de totaal gegeven dosis. Er is geen absolute grenswaarde aan te geven. Velen verdragen 80 gram, enkelen hebben bij 30 g al merkbare stoornissen. Nefrotoxiciteit komt voor. Allergische reacties uitend zich in koorts, exantheem en algemene malaiseverschijnselen. Paraesthesieën, vooral direct na een injectie, zijn voornamelijk gelokaliseerd in het gelaat (vooral om de mond).

Contra-indicaties. Gehoorstoornissen, graviditeit.

Dosering. 0,5-1 gram per dag intramusculair of driemaal per week 1 gram. Bij nierfunctiestoornissen is een verlaging van de dosis nodig; dit op geleide van bepaling van de serumconcentraties.

Kanamycine

Kanamycine werkt bacteriostatisch en in hoge dosering bactericide. Kruisresistentie komt vaak voor ten opzichte van capreomycine, vrij zelden ten opzichte van streptomycine.

Bijwerkingen. Ototoxiciteit, het eerst merkbaar aan tinnitus. Ook nefrotoxiciteit komt voor; deze is gewoonlijk reversibel.

Contra-indicaties. Gehoorstoornissen, graviditeit.

Dosering. 0,5-1 gram per dag, parenteraal. Bij nierfunctiestoornissen is een verlaging van de dosis nodig.

* Richtlijnen voor de behandeling met tuberculostatica vindt U in het voorgaande nummer (Geneesmiddelenbulletin 6 (1972) 67).

Capreomycine

Capreomycine werkt bacteriostatisch. De werkzaamheid is ongeveer gelijk aan die van streptomycine en kanamycine. De toxiciteit is even groot als die van streptomycine, maar waarschijnlijk iets minder dan die van kanamycine.

Capreomycine geeft soms kruisresistentie ten opzichte van streptomycine en vaker ten opzichte van kanamycine.

Bijwerkingen. Ototoxiciteit, het eerst merkbaar aan tinnitus. Nefrotoxiciteit is gewoonlijk reversibel.

Contra-indicaties. Gehoorstoornissen, graviditeit.

Dosering. 0,5-1 gram per dag, intramusculair. Bij nierfunctiestoornissen een aangepaste dosis.

Rifampicine

Rifampicine kan worden beschouwd als één van de sterkst werkzame geneesmiddelen tegen tuberculose. Het werkt bactericide. De werking berust op de remming van het enzym dat de bacteriële RNA-synthese katalyseert (RNA-polymerase). Rifampicine is het enige antibioticum dat met RNA-polymerase interfereert. Bij monotherapie ontstaat snel resistentie.

Bijwerkingen. Gastro-intestinale bijwerkingen komen voor. Bij ongeveer 10% van de patienten is een stijging van de serumtransaminasewaarden waargenomen. Leverenzymstoornissen treden voornamelijk op bij een combinatie in hoge doses van rifampicine en INH; INH alléén kan ook deze stoornissen teweegbrengen.

Trombocytopenie, purpura en koorts zijn beschreven bij toediening van hoge doseringen rifampicine tweemaal per week. Indien tijdens de therapie met rifampicine tevens antistollingspreparaten worden gebruikt dient de protrombinetijd nauwkeurig te worden gecontroleerd; vaak moet de dosering van het anticoagulans worden verhoogd.

Contra-indicaties. Leverfunctiestoornissen.

Dosering. 450-600 mg per dag, oraal, in één gift; indien mogelijk op de nuchtere maag.

Cycloserine

Cycloserine werkt bacteriostatisch en bactericide. Er ontstaat zelden resistentie.

Bijwerkingen. Neurotoxiciteit (afhankelijk van de dosering), hoofdpijn, depressie, psychosen; bij doseringen van 750 mg of meer per dag treden soms epileptische insulden op.

Contra-indicaties. Psychische stoornissen, epilepsie.

Dosering. 0,5 gram in 2 doses, tot 1 gram in 2-4 doses per dag, oraal. Bij verminderde nierfunctie moet de dosis worden aangepast. In verband met de neurotoxische werking is gelijktijdige toediening van pyridoxine (vitamine B₆) 100 mg per dag gewenst.

Chemotherapeutica

Isoniazide (INH)

Isoniazide werkt bij lage concentraties bacteriostatisch en bij hoge concentraties bactericide. Bij monotherapie ontstaat bij actieve tuberculose snel resistentie; bij een juist toegepaste profylaxe bestaat dit gevaar niet.

De inactivering van INH in de lever geschiedt bij de ene mens sneller dan bij de andere; deze acetylering is erfelijk bepaald en ook aan het ras gebonden. Zo zijn b.v. 30% van de West-Europeanen snelle afbrekers; bij een orale belasting met 4 mg/kg lichaamsgewicht hebben zij na 2 uur

een serumconcentratie van minder dan 2 mcg/ml, na 6 uur minder dan 0,4 mcg/ml. Soms is een belangrijke verhoging van de INH-dosis nodig. De bactericide werking van INH in vivo is afhankelijk van de maximaal bereikte serumspiegel. De andere tuberculostatica (misschien met uitzondering van rifampicine) missen de grote individuele verschillen in afbraak die bij INH voorkomen.

Bijwerkingen. Allergische reacties zijn niet zeldzaam en uiten zich in koorts, exanthenen en acute leverstoornissen (transaminasen, bilirubine). Bij hervatting van INH komen soms heftige reacties voor. Bij patienten waarbij isoniazide langzaam wordt afgebroken kan neurotoxiciteit optreden; deze is reversibel na staken. Minder zeldzaam treden hoofdpijn en psychische veranderingen op, die eveneens reversibel zijn.

Bij sommige personen kan bij hoge dosering INH een pyridoxinedeficiënte anemie ontstaan; deze is te voorkomen door profylactisch vitamine B₆ toe te dienen (10-20 mg d.d.).

De transaminasewaarden kunnen ook vrij langzaam stijgen en leukopenie kan voorkomen maar deze vormen in het algemeen geen belemmering voor voortzetting van de therapie (reversibel na staken).

Contra-indicaties. Epilepsie en andere neurologische stoornissen vormen een relatieve contra-indicatie.

Dosering. 4 mg/kg lichaamsgewicht per dag, oraal, in één gift; aan te bevelen is om bij snelle afbrekers met ernstige tuberculose 8-12 mg/kg lichaamsgewicht te geven. Nierfunctiestoornissen, zoals die welke vaak bij bejaarden voorkomen vertragen de uitscheiding en nopen tot dosisverlaging op geleide van de bloedspiegels. Extra toediening van vitamine B₆ is gewenst bij een matige voedingstoestand, bij diabetes, bij alcoholisme en bij alle afwijkingen aan het zenuwstelsel.

Ethambutol

Ethambutol werkt bacteriostatisch. In plaats van de combinatie PAS-INH wordt meer en meer de combinatie ethambutol-INH gebruikt, omdat ethambutol minder bijwerkingen geeft dan PAS.

Bijwerkingen. Bij langdurige behandeling met 25 mg/kg of meer ontstond in ca 15% van de gevallen een retrobulbaire neuritis, zich uitende in scotoma, wazig zien en veranderd kleuren zien. Wazig zien en veranderd kleuren zien komen ook bij lagere dosering voor (bij 15 mg/kg in \pm 1 à 2% van de gevallen). Deze bijwerkingen zijn bijna steeds reversibel mits de behandeling tijdig wordt gestaakt. Genoemde symptomen treden meestal niet in de eerste twee maanden van de behandeling op. Gastro-intestinale stoornissen, leverfunctiestoornissen, neuralgieën, alsmede lichte psychosen, worden soms waargenomen.

Contra-indicaties. Visusstoornissen, beperkte nierfunctie, beperkte leverfunctie.

Dosering. Oraal per dag in één gift: eerste twee maanden 25 mg/kg lichaamsgewicht, daarna 15 mg/kg.

Para-aminosalicylzuur (PAS)

Para-aminosalicylzuur heeft een geringe bacteriostatische werking, doch in combinatie met INH en streptomycine is het jarenlang zeer bruikbaar gebleken. Het grote bezwaar van dit middel is het frequent optreden van bijwerkingen waardoor het bij ongeveer 20% van de patienten slecht wordt verdragen. Resistentie ontwikkelt zich - ook bij monotherapie - slechts langzaam. PAS geeft geen kruisresistentie.

Bijwerkingen. Gastro-intestinale bijwerkingen komen het meest frequent voor (nausea, pijn in het epigastrium, pyrosis en diarree). Maagslijmvliesulceraties genezen snel na staken. PAS kan allergische reacties veroorzaken (koorts, huidafwijkingen, eosinofilie), leverfunctiestoornissen, (ook geïsoleerde transaminase stijgingen en - zeldzaam - verlaging

van protrombinetijd), bloedafwijkingen en klierzwellingen als bij mononucleosis. Een enkele keer zijn hypokaliëmie en remming van de schildklier (soms met struma-ontwikkeling) waargenomen.

Contra-indicaties. Maagulcus, leverfunctiestoornissen. Bij zoutbeperking in het dieet is de gebruikelijke vorm van PAS-natrium ongewenst.

Dosering. Oraal 10-12 gram PAS (= 13,8-16 gram PAS-natrium), meestal in 3 giften per dag. PAS wordt evenals INH in het lichaam geacetyleerd. Wanneer men deze stoffen samen geeft worden beide iets minder geacetyleerd hetgeen vooral ten opzichte van INH nuttig is.

Pyrazinamide

Pyrazinamide werkt bacteriostatisch in zure omgeving, en daarom vooral in de centra van kaashaarden. Samen met INH vormt het een zeer werkzame combinatie; wanneer daarbij bovendien streptomycine wordt gegeven, worden ook de bacteriën in alkalisch milieu bestreden.

Bijwerkingen. Gastro-intestinale bijwerkingen; door verhoging van het urinezuurgehalte in het bloed gewrichtsklachten; optreden van acne. Hepatotoxiciteit is vrij zeldzaam maar soms hevig.

Contra-indicaties. Leverfunctiestoornissen, infectie met *bovine* bacteriën, daar deze ongevoelig zijn voor dit middel.

Dosering. Oraal 30 mg/kg lichaamsgewicht tot maximaal 2 gram per dag, verdeeld over 2 à 3 doses.

Etionamide

Etionamide werkt bacteriostatisch en - in hoge dosering - bactericide. Bij monotherapie ontstaat snel resistentie. Kruisresistentie kan ontstaan ten opzichte van tiocarlide.

Bijwerkingen. Gastro-intestinale klachten, neurotoxiciteit, gedragstoornissen, acne en pellagra-achtige afwijkingen, leverbeschadigingen.

Contra-indicaties. Leverfunctiestoornissen, psychische afwijkingen, alcoholabuses, epilepsie, graviditeit.

Dosering. 750-1000 mg per dag oraal, verdeeld over 2 à 3 doses. Rectale toediening (tweemaal 500 mg per dag) geeft door wisselende resorptie onzekere resultaten.

Tiocarlide

Tiocarlide is, waarschijnlijk door onvoldoende resorptie, weinig werkzaam; de uitscheiding vindt voornamelijk via de faeces plaats. Resistentie is beschreven. Ten opzichte van etionamide bestaat dikwijls kruisresistentie.

Tiocarlide werkt bacteriostatisch. Over contra-indicaties en bijwerkingen is weinig bekend; gastro-intestinale stoornissen zijn genoemd.

Dosering. Oraal 100 mg/kg lichaamsgewicht (6-8 gram per dag), verdeeld over 2 à 3 doses.

