

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. J. 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. 6

21 april 1972.

NITRO-IMIDAZOLDERIVATEN *

ter behandeling van Trichomonas vaginalis en andere infecties

In de laatste 15 jaar zijn verschillende derivaten van nitro-imidazol ontwikkeld die werkzaam bleken bij de behandeling van *Trichomonas vaginalis*. Het meest bekende en toegepaste preparaat is metronidazol (Flagyl®).

Farmacologie

Niet alle nitro-imidazolverbindingen worden even goed uit het darmkanaal geresorbeerd. Metronidazol bijvoorbeeld wordt slechter geresorbeerd dan het in het buitenland veel toegepaste nieuwere middel nitrimidazine (Naxogin®). Uit kritisch opgezette en zorgvuldig uitgevoerde onderzoeken is evenwel gebleken dat dit verschil in resorptie niet van invloed is op het resultaat van de behandeling. Metronidazol wordt nauwelijks uit de vagina geresorbeerd, nitrimidazine beter.

De stoffen worden met de urine uitgescheiden. De uitscheiding verloopt zodanig dat het middel tweemaal per dag moet worden toegediend om werkbare bloedspiegels in stand te houden.

Stammen van *Trichomonas vaginalis* die in het laboratorium resistent waren gemaakt voor metronidazol bleken grotendeels hun gevoeligheid voor nitrimidazine te hebben behouden; deze waarneming, die overigens in twijfel wordt getrokken, is weinig relevant daar in een groot onderzoek na 8 jaar klinisch gebruik geen aanwijzingen werden gevonden voor oorspronkelijke of verworven resistentie.

Toepassing bij vaginitis door Trichomonas vaginalis

Trichomonas vaginalis infecties worden in het algemeen behandeld door nitro-imidazolverbindingen oraal toe te dienen. In sommige landen, waaronder Nederland, wordt ook wel gecombineerd met vaginale ovula. Aangezien het protozoön echter in ongeveer de helft van de gevallen in het distale deel van de urethra, de klieren van Skene of de ductuli Bartolini zetelt, verdient een systemische behandeling de voorkeur boven een lokale. Dit geldt te sterker omdat is gebleken dat de vaginitis veroor-

* Dit artikel is gebaseerd op Drug and Therapeutics Bulletin 9 (1971) 103.

zaakt door trichomonas in ongeveer 90% van de gevallen geneest na uitsluitend orale toediening van metronidazol (Flagyl®). Vroegere rapporten uit Italië en Engeland wekten de indruk dat nitrimidazine een doeltreffend middel was tegen Trichomonas vaginalis infecties. Meer dan 90% van de patienten die twee tot vier maanden na behandeling terugkwamen voor controle zouden zijn genezen en vrij zijn van parasieten. Hierbij waren echter niet gerekend de patienten die tijdens deze onderzoeken waren uitgevallen; dit percentage lag tussen 17 en 37. De ervaring heeft geleerd dat bij deze uitvallers een groot aantal mislukkingen van de behandeling zijn.

Uit een recent dubbelblind engels onderzoek bleek dat 68% van de patienten met trichomonasinfectie was genezen bij gebruik van nitrimidazine, tegen echter 89% bij gebruik van metronidazol. Het aantal uitvallers in beide series was resp. 16% en 21%.

Er zijn gevallen beschreven waarbij de behandeling met metronidazol niet, maar met nitrimidazine wel slaagde en omgekeerd; ook zijn er gevallen bekend van mislukkingen met beide geneesmiddelen.

Vaginale candidiasis verergerde niet bij patienten die werden behandeld met een van beide middelen.

Hoewel het gebruik van deze farmaca een gonokokkeninfectie niet maskeert is het wenselijk de patient op het bestaan van een gonorrhoe te onderzoeken alvorens met de behandeling wordt begonnen.

Andere toepassingen

Bij de behandeling van tonsillitis van Plaut-Vincent is metronidazol even werkzaam als penicilline; bovendien is het risico van overgevoelighedsreacties erg klein. Recent is gebleken dat oraal toegediende nitrimidazine even werkzaam is als metronidazol.

Evenals metronidazol kan nitrimidazine worden gebruikt bij de behandeling van giardiasis, amoebendysenterie en amoebenhepatitis.

Dosering

Trichomonas vaginalis infecties van de vagina worden doorgaans behandeld door gedurende 10 dagen driemaal daags 250 mg metronidazol (Flagyl®) te geven. In Nederland geeft men dikwijls 2 x 250 mg metronidazol oraal + 1 x 250 mg per vaginum dd.

Uit voornamelijk engelse onderzoeken is echter duidelijk gebleken dat orale toediening alleen voldoende is.

Het is wenselijk de partner op Trichomonas vaginalis te onderzoeken. Bij positieve bevindingen dient de partner gelijktijdig te worden behandeld. Wanneer slechts één van beiden wordt behandeld is onthouding van de coïtus tijdens de behandeling aan te bevelen.

Bij tonsillitis van Plaut-Vincent is een behandeling van twee dagen voldoende (3 keer per dag 250 mg metronidazol).

Bijwerkingen

Bij de meeste nitro-imidazolverbindingen treden zelden bijwerkingen op. Misselijkheid en pyrosis kunnen worden vermeden door de tabletten na de maaltijd in te laten nemen. Het vermijden van alcohol wordt door sommige onderzoekers geadviseerd maar een schadelijke interactie is niet bewezen. Een invloed op de bloeddruk kon niet worden aangetoond. Alhoewel een teratogene werking nimmer is bewezen wordt gebruik in de eerste drie maanden van de zwangerschap afgeraden.

Op grond van het feit dat in hoge dosering bij honden een voorbijgaande coördinatiestoornis werd waargenomen, is het verstandig nitrimidazine niet aan patienten met een actief neurologisch lijden voor te schrijven.

Bij de enkele gevallen van overdosering met metronidazol (Flagyl®) die bekend zijn werden geen ernstige verschijnselen waargenomen.

Conclusie

Vaginitis door infectie met *Trichomonas vaginalis* kan worden behandeld door uitsluitend metronidazol (Flagyl®) oraal toe te passen in een dosering van driemaal daags 250 mg. De behandelingsduur is 10 dagen; in deze periode moet sexueel contact worden vermeden. Het nut van gelijktijdige orale en vaginale behandeling is van twijfelachtige waarde. De partner moet slechts worden behandeld nadat bij deze ook een *Trichomonas vaginalis* infectie is vastgesteld of waarschijnlijk moet worden geacht. Er zijn weinig bijwerkingen beschreven; contra-indicaties zijn niet bekend.

ANEMIE DOOR GENEESMIDDELEN *

Vrijwel elk type anemie kan door geneesmiddelen zijn veroorzaakt; slechts enkele van de zeldzaamste vormen kunnen fataal zijn. Sommige komen frequent voor, zodat een overzicht van praktisch belang is.

Aplastische anemie

Deze vorm van anemie, de ernstigste die we kunnen tegenkomen, wordt veroorzaakt door beenmergremming. Veel geneesmiddelen kunnen deze remming veroorzaken; regelmatig is dit het geval bij fenylbutazon (Butazolidin®, Tomanol®, waarin 100 mg fenylbutazon en 200 mg isopropylaminofenazon), oxyfenbutazon (Tanderil®), chlooramfenicol en cytostatica. Deze geneesmiddelen - met uitzondering van de cytostatica - geven op onvoorspelbare wijze aanleiding tot het ontstaan van beenmergremming. Het regelmatig onderzoeken van het perifere bloed geeft geen zekerheid dat de afwijking kan worden voorkomen. Het voorschrijven van een geneesmiddel dat deze bijwerking niet heeft, verdient dan ook de voorkeur. Propylthiouracil, mepacrine en sulfonamiden geven zelden aanleiding tot het ontstaan van aplastische anemie.

Ferriprive anemie

Het type anemie dat het vaakst door geneesmiddelen wordt veroorzaakt is de ferriprive anemie, die doorgaans een gevolg is van een bloeding uit een ulcus of andere laesie in het maagdkanaal door de toediening van deze geneesmiddelen ontstaan of verergerd. Tot de geneesmiddelen die een dergelijke bloeding kunnen veroorzaken rekent men acetosal, fenylbutazon (Butazolidin®, Tomanol®), oxyfenbutazon (Tanderil®), indomethacine (Indocid®) en corticosteroiden; zelden wordt een ulcus veroorzaakt door kaliumchloride al of niet gecombineerd met een diureticum. Onderzoek naar het voorkomen van occult bloed in de faeces wordt aanbevolen indien patienten met bovengenoemde geneesmiddelen worden behandeld.

Macrocytaire anemie

Als een epilepticus anemisch wordt dan is deze anemie doorgaans macrocytair van aard; de verklaring wordt gezocht in een verstoring van het foliumzuurmetabolisme die wordt veroorzaakt door anticonvulsiva als fenytoïne (Diphantoïne®, Neo-Citrullamon®) of primidon (Mysoline®). Deze anemie reageert op behandeling met foliumzuur ook als het anticonvulsivum wordt gecontinueerd. De grote hoeveelheden foliumzuur die voor deze behandeling nodig zijn leiden er soms toe dat de epileptische aanvallen tijdelijk in frequentie en ernst toenemen.

Van praktisch belang is het om alle zwangeren die met fenytoïne of primidon, en wellicht ook fenobarbital, worden behandeld profylactisch foliumzuur toe te dienen.

In de zeldzame gevallen dat fenylbutazon aanleiding heeft gegeven tot het ontstaan van een macrocytaire anemie bleek foliumzuur effectief.

Ook methotrexate (Ledertrexate®) kan een stoornis in het foliumzuurmetabolisme geven met anemie als gevolg; deze dient met calciumfolinaat te worden behandeld.

Hemolytische anemie

Dit is een zelden voorkomende bijwerking die bij behandeling met uiteenlopende geneesmiddelen is beschreven. Sommige hiervan (b.v. fenacetine) kunnen in normale dosering hemolyse veroorzaken, maar doorgaans slechts bij patienten met een aangeboren glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie in hun erythrocyten.

Ook kan hemolytische anemie optreden als gevolg van een antigeen-antilichaam reactie na geneesmiddeltoediening, b.v. na methyldopa (Aldomet®, Sembrina®). De frequentie is echter zeer laag; waarschijnlijk komt de afwijking niet vaker voor dan eenmaal per 2000 of 3000 patienten. Regelmatig bloedonderzoek waarbij een Coomb's test wordt uitgevoerd is niet nodig, omdat de hemolytische anemie niet systematisch wordt voorafgegaan door het positief worden van deze test. Wel dient men patienten die methyldopa gebruiken te onderzoeken op het ontstaan van verschijnselen van anemie. De hemolytische anemie verdwijnt nadat de toediening van het geneesmiddel is gestaakt; dit proces wordt versneld door toediening van corticosteroiden.

Anemie door analgetica-nefropathie

Patienten met chronische anemie, in het bijzonder die met polyurie, nycturie en sedimentafwijkingen moet steeds worden gevraagd of zij langdurig analgetica hebben gebruikt. Naast de anemie vindt men vaak een reeds ver voortgeschreden pyelonefritis.



correctie: Geneesmiddelenbulletin 6 (1972) 14
De samenstelling van Bellanox® moet zijn: 50 mg amobarbital, 50 mg brallobarbital en 150 mg secobarbital.