

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2337, telex 32362

Jaargang 9, nr 17

3 oktober 1975

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

SULFONAMIDEN 1975

De ontdekking van Domagk in 1935, dat sulfamidochrysoïdine (Prontosil® Rubrum) een antibacteriële werking heeft, opende ongekende mogelijkheden voor de bestrijding van infecties. De sulfonamiden hebben bij de antimicrobiële therapie een overheersende rol behouden tot na de tweede wereldoorlog; toen moesten zij deze plaats afstaan aan de uit micro-organismen verkregen antibiotica.

In de jaren zestig zijn de zogenaamde langwerkende sulfonamiden voor enige tijd naar voren gekomen. De laatste jaren is een combinatie - sulfamethoxazol met trimethoprim - onder de aandacht gebracht. Aan de sulfonamiden werd een sterk wisselende maar geleidelijk afnemende betekenis bij de behandeling van infecties toegekend; de vraag doet zich voor welke plaats zij thans innemen onder de antimicrobiële farmaca. Die vraag kan slechts worden beantwoord indien de belangrijkste kenmerken van de sulfonamiden in gedachten worden gehouden.

ENKELE KENMERKEN VAN SULFONAMIDEN

De sulfonamiden hebben een vrij eenvoudige chemische structuur, zijn goedkoop en zijn ook onder ongunstige omstandigheden lange tijd houdbaar. De antimicrobiële werking wordt toegeschreven aan remming van de folinezuursynthese van het micro-organisme, die leidt tot stilstand van deling en ontwikkeling. Slechts in hoge concentraties zijn de sulfonamiden bactericide. Ondanks het effect van sulfonamiden op een essentieel deel van het bacterie-metabolisme kan toch bacteriële resistentie ontstaan voor sulfonamiden, vooral bij langdurig gebruik.

Het *werkingsspectrum* van de sulfonamiden omvat diverse Grampositieve en Gramnegatieve organismen. Tot de veel voorkomende organismen die gewoonlijk gevoelig zijn, behoren *Streptococcus pyogenes*, *Diplococcus pneumoniae* en *Escherichia coli*.

Sulfonamiden worden vrijwel alleen oraal toegepast. Op enkele uitzonderingen na worden de verschillende derivaten snel en vrij volledig geresorbeerd; reeds binnen een half uur verschijnt de werkzame stof in de urine. Sulfonamiden worden voor het grootste deel uitgescheiden door de nieren; voorts met de faeces. Kleine hoeveelheden worden gevonden in de gal en moedermelk; sulfonamiden passeren de placenta en bereiken de foetus.

De toediening moet om de vier of zes uur worden herhaald met uitzondering van de zogenaamde 'langwerkende sulfonamiden' die om de 12 of 24 uur kunnen worden toegediend. Doordat deze derivaten sterk aan eiwit zijn gebonden of tubulaire terugresorptie ondergaan, hebben zij een halveringstijd van 30 à 40 uur.

De maximale bloedspiegels van 'langwerkende' sulfonamiden zijn lager dan die welke worden verkregen met de 'kortwerkende' derivaten. Het therapeutische effect is niet gunstiger, maar het risico van bijwerkingen is groter.

Bijwerkingen

Het vóórkomen van *allergische reacties* is sterk afgenomen toen de lokale toepassing van sulfonamiden op de huid of op de slijmvliezen werd nagelaten. Soms treedt *hemolytische anemie* op; dit betreft meestal patiënten met een aangeboren enzymdeficiëntie (G6PD). *Storingen van de hematopoëse* met agranulocytose, trombocytopenie of pancytopenie, worden zelden meer gezien, en dan meestal ingeval de behandeling langer dan twee weken wordt voortgezet. Het *uitkristalliseren* van sulfonamiden in de *urine* met als gevolg nierkoliek, hematurie of zelfs anurie, is - ook bij het gebruik van goed-oplosbare sulfonamiden - een risico van de toepassing van de hoge doses, die zijn vereist voor de behandeling van infecties van organen. De zeer ernstige bijwerkingen die steeds weer bij de toepassing van sulfonamiden

werden waargenomen, zijn het *syndroom van Stevens-Johnson* (erythema multiforme exsudativum) en het *syndroom van Lyell* (toxische epidermolyse). Deze reacties - die ook bij het gebruik van andere geneesmiddelen voorkomen - treden waarschijnlijk vooral na de behandeling met langwerkende sulfonamiden op.

Interacties kunnen optreden doordat sulfonamiden andere aan eiwit gebonden medicamenten van hun albuminebinding verdringen (b.v. de oraal werkzame anticoagulantia). Deze interactie is dan ook vooral te verwachten bij de sterk aan eiwit gebonden langwerkende preparaten.

Contra-indicaties voor het gebruik van sulfonamiden zijn overgevoeligheid en nierfunctiestoornissen; gedurende de laatste week van de zwangerschap dient de toepassing van sulfonamiden met sterke eiwitbinding te worden nagelaten.

SULFONAMIDEN TEGENOVER ANTIBIOTICA

De behandeling met sulfonamiden is in de loop der jaren steeds nauwer omgrensd. Bij de komst van penicilline gaven de grote werkzaamheid en het vrijwel afwezig zijn van bijwerkingen, daartoe alle aanleiding. Ook de na penicilline beschikbaar gekomen antibiotica hebben bij de meeste infecties een gunstiger verhouding tussen antibacteriële werkzaamheid en bijwerkingen dan de sulfonamiden; bovendien geeft het gebruik van sulfonamiden snel aanleiding tot resistentie. De antibiotica hebben dan ook de voorkeur gekregen.

Dit is vooral het geval bij het behandelen van systeem-infecties waarbij de ziekteverwekker (nog) niet is geïdentificeerd of de gevoeligheid ten opzichte van antimicrobiële stoffen niet bekend is.

Sulfonamiden dringen, in tegenstelling tot penicilline, slecht door in de weefsels, uitgezonderd het centraal zenuwstelsel; bij de behandeling van meningitis hebben sulfonamiden dan ook lange tijd hun plaats behouden. Bij de behandeling van infecties van inwendige organen zijn gevoeligheidsbepalingen noodzakelijk, maar ook in het geval dat het micro-organisme goed gevoelig is, zijn hoge doses vereist die het risico van het optreden van niercomplicaties (anurie) meebrengen.

Goed gevoelig voor sulfonamiden zijn nu nog slechts enkele soorten bacteriën; het werkingsspectrum van sulfonamiden is beperkt, zeker in vergelijking tot de 'breedspectrum antibiotica'.

SULFONAMIDEN: WANNEER EN WELKE?

De toepassing van bepaalde sulfonamiden bleef gehandhaafd bij de behandeling van

ongecomplieerde infecties van de lagere urinewegen. Deze infecties worden veelal veroorzaakt door stammen van *E. coli* die gevoelig zijn voor sulfonamiden. Orale toepassing van die verbindingen die goed worden geresorbeerd en snel in de urine worden uitgescheiden, geeft werkzame (bactericide) concentraties in de urine, in doses waarbij kristalurie vrijwel uitgesloten is. Bij het gebruik van de goed oplosbare sulfonamiden, zoals sulfamethizol*, sulfisomidine* en sulfafurazol* is het alkaliseren van de urine dan ook niet nodig.

De lange houdbaarheid van de tabletten is een praktisch voordeel.

Andere sulfonamiden zoals de 'langwerkende' die traag uit de urine worden uitgescheiden komen hier niet in aanmerking.

Voorwaarde voor de toepassing van sulfonamiden voor andere doeleinden dan de behandeling van lage urineweginfecties is, dat met zekerheid is vastgesteld (door gevoeligheidsbepalingen) dat de verwekker goed gevoelig is voor sulfonamiden.

In dit beperkte toepassingsgebied van de sulfonamiden is voor de 'langwerkende' preparaten geen plaats.

Sulfonamiden zoals *ftalylsulfathiazol*, die slecht worden geresorbeerd, hebben toepassing gevonden voor het pre-operatief terugdringen van de darmflora. Van deze sulfonamiden wordt 5 à 10% geresorbeerd zodat ook hier met de bijwerkingen en de contra-indicaties rekening moet worden gehouden; hiertegenover staat dat de toepassing van bij voorbeeld neomycine eveneens nadelen heeft.

Zilversulfadiazine (Flammazine®) wordt in een zelf toegepast ter voorkoming van infecties bij brandwonden; met name is de gevreesde besmetting met *Pseudomonas aeruginosa* op deze wijze te voorkomen. Dat de lokale toepassing van zilversulfadiazine - evenals die van andere sulfonamiden - leidt tot sensibilisering is tot nu toe nog niet gebleken.

Oogdruppels en oogzalven die sulfonamiden bevatten worden, ondanks de ervaring dat sulfonamiden bij lokale toepassing gemakkelijk sensibiliseren, nog steeds toegepast; andere antimicrobiële stoffen (antibiotica, desinfectantia) verdienen bij behandeling van ooginfecties echter de voorkeur.

Salazosulfapyridine (Salazopyrine®), een verbinding van aminosalicylzuur en sulfapyridine, heeft hoofdzakelijk toepassing gevonden bij de behandeling van colitis

* sulfamethizol (Lucosil®, Urolucosil®)
sulfisomidine (Elkosine®)
sulfafurazol (Gantrisin®)

ulcerosa. Het werkingsmechanisme is niet bekend, maar waarschijnlijk speelt een bacteriostatisch effect van de verbinding geen rol. Er treden frequent ongewenste en schadelijke bijwerkingen op.

'Co-trimoxazol'. Het toevoegen van trimethoprim - dat evenals de sulfonamiden het bacteriële folinezuurmetabolisme (zij het op een ander punt) verstoort - aan een sulfonamide, resulteert in een combinatie met enigszins andere eigenschappen. De combinatie heeft een iets breder werkingspectrum, werkt in gebruikelijke dosering bactericide, en geeft - mits het micro-organisme voor beide componenten goed gevoelig is - weinig aanleiding tot bacteriële resistentie.

De 'vaste' combinatie van sulfamethoxazol met trimethoprim* bleek werkzaam te zijn bij acute luchtweginfecties en bij acute

urinegeweefinfecties die zijn veroorzaakt door micro-organismen die niet (meer) gevoelig zijn voor antimicrobiële farmaca zoals ampicilline en tetracyclinen, of niet voor alleen een sulfonamide.

Het valt te verwachten dat deze combinatie van trimethoprim en een sulfonamide met een vrij sterke eiwitbinding (sulfamethoxazol) vaker aanleiding zal geven tot ernstige bijwerkingen, vooral bloedafwijkingen; de praktijk lijkt dit te bevestigen.

De toepassing van 'co-trimoxazol' dient te worden beperkt tot een behandelingsduur van 14 dagen; langdurig of veelvuldig gebruik vergroot het risico van bijwerkingen en het ontwikkelen van resistente bacteriestammen.

* Bactrimel®, Eusaprim®, Sulfotrim®

In kort bestek

MIDDELEN TEGEN ROKEN

De moeilijkheden die menig roker ervaart wanneer hij het roken tracht af te leren, maken hem tot een gemakkelijke prooi voor degenen die 'anti-rookmiddelen' aan de man willen brengen. De meeste van deze middelen zijn produkten die niet als geneesmiddelen te boek staan; zij worden rechtstreeks bij de leek gepropageerd.

Sinds vele jaren wordt lobeline als middel tegen roken aanbevolen. Gezien de farmacologische eigenschappen kan lobeline worden beschouwd als een zwakker werkzame uitgave van nicotine. In theorie zou mogen worden verwacht dat lobeline het verminderen of het staken van roken vergemakkelijkt, omdat bij verslaving aan tabak naast psychische afhankelijkheid mogelijk ook somatische afhankelijkheid door gewenning aan nicotine een rol speelt.

De klinische onderzoekingen van de laatste tien jaar hebben echter niet kunnen bevestigen dat lobeline de plaats van nicotine kan innemen. De uitwerking van lobelinetabletten zou niet of nauwelijks verschillen van die van een placebo.

Andere anti-rookmiddelen zijn doorgaans tabletten en mondspoelmiddelen die, toegepast vóór het roken, door hun smaak het plezier daarvan bederven. Tenslotte zijn

er ook preparaten die niet meer zijn dan een placebo.

Gevoeglijk kan worden vastgesteld dat er op dit moment geen preparaat beschikbaar is, waarvan is aangetoond dat het gebruik het afleren van roken vergemakkelijkt of sneller doet verlopen. Het staken van roken blijft in eerste instantie een zaak van verandering van de psychische instelling en van wilsinspanning. De arts die om advies wordt gevraagd over het afleren van roken dient vooral de motivatie van de patiënt te steunen en te versterken, onder meer door met de roker de complicaties van het roken te bespreken, met hem na te gaan hoe hij aan het roken verslaafd is geraakt en waarom hij het roken wenst op te geven - en door zelf het voorbeeld te geven.

Het vertrouwen in de middelen die de patiënt zelf toepast dient hem niet te worden ontnomen; het voorschrijven van een placebo kan behulpzaam zijn. Men bedenke zich echter wel tweemaal alvorens als overgangsmaatregel een sedativum voor te schrijven; de kans is immers groot dat dan de ene afhankelijkheid wordt ingeruild voor een andere.

CARBENOXOLON

Succus liquiritiae - vroeger het hoofbestanddeel van drop - kan, mits grote hoeveelheden worden gebruikt, de genezing van ulcus pepticum gunstig beïnvloeden. Grote doses droppoeder veroorzaken echter bijwerkingen, zoals retentie van water en stoornissen in de elektrolytenhuishouding waarvan de verschijnselen doen denken aan die van hyperaldosteronisme. Er is dan ook gepoogd uit drop preparaten te maken, die het gewenste effect maar niet de bijwerkingen van succus liquiritiae hebben. Daarbij is gebleken, dat het bij drop om meer factoren gaat, die bij ulcus van invloed zijn, te weten het glycyrrhizinezuur, een niet geïdentificeerd spasmolyticum en een 'genezingsbevorderende factor' die alleen bij dierfarmacologisch onderzoek werd gevonden.

De onderzoekingen op dit gebied hebben farmaca van uiteenlopende aard opgeleverd. Sommige preparaten bevatten droppoeder, waar het glycyrrhizinezuur grotendeels uit is verwijderd, ander zoals carbenoxolon zijn juist gebaseerd op glycyrrhizinezuur.

Carbenoxolonnatrium (Biogastrone®) is de barnsteenzurester van 18-beta-glycyrrhizinezuur. Het preparaat wordt aangeprezen als 'hulpmiddel bij de ambulante behandeling van ulcus ventriculi bij patiënten, bij wie andere therapieën niet kunnen worden toegepast' - een voorzichtige formulering die wijst op de beperkte betekenis van deze stof bij de ulcustherapie, maar ook op het feit dat de bijwerkingen niet konden worden geëlimineerd.

Dat carbenoxolon effect *kan* hebben is wel gebleken, zij het dat de werkzaamheid alleen tot uiting lijkt te komen onder bijzondere omstandigheden. Bij patiënten die zich goed aan het dieet houden, in een ziekenhuis worden behandeld, of gunstig op antacida reageren, zal de genezing van het ulcus waarschijnlijk niet sneller worden bereikt door het gebruik van carbenoxolon. Er is echter een type ulcuslijder, namelijk de patiënt die zijn werk niet kan (of

wil) onderbreken voor klinische behandeling, die niet de juiste voeding gebruikt (laat staan zich aan een ulcusdieet houdt), en die ook na langdurige toediening van antacida geen tekenen van genezing vertoont. Bij dit type patiënt kan aan het ziekteverloop soms een gunstige wending worden gegeven door het toedienen van carbenoxolon; gedurende de eerste week driemaal daags 100 mg (2 tabletten) en vervolgens driemaal daags 50 mg. De behandeling wordt gewoonlijk zes tot acht weken voortgezet; in deze periode moet blijken of de patiënt gunstig reageert. Een toepassing van carbenoxolon langer dan 12 weken heeft geen zin.

De behandeling met carbenoxolon gaat als regel gepaard met het optreden van bijwerkingen. Gewoonlijk ontstaan water- en zoutretentie met kaliumverlies, die oedeem en hypertensie tot gevolg kan hebben. Frequent controleren op bloeddrukstijging en op verschijnselen van vochtretentie is dan ook noodzakelijk, ook bij een korte behandeling van ongeveer drie weken. De aldosteronachtige bijwerkingen maken het gebruik van carbenoxolon voor sommige patiënten riskant. De toepassing is gecontraïndiceerd bij long- en leveraandoeningen, bij nierinsufficiëntie, bij decompensatio cordis en bij hypertensie. Het is niet bekend of carbenoxolon in de zwangerschap kan worden gebruikt zonder schade voor de foetus.

De aard van de bijwerkingen houdt ook in dat men op zijn hoede moet zijn voor interacties met andere geneesmiddelen die de elektrolytenhuishouding beïnvloeden; vooral is terughoudendheid geboden met het toepassen van de sterkwerkende laxantia en van diuretica die hypokaliëmie kunnen geven. Verder ligt het voor de hand - gezien de verlaging van de bloedkaliumspiegels - dat de werking van digitalis kan toenemen (digitalis intoxicatie!). Bij ernstige bijwerkingen moet de behandeling met carbenoxolon worden beëindigd.

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mevr. Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Dr. O.M.J. Driessen, Leiden
R. Drion, Leidschendam
Prof. Dr. J.C. van Es, Utrecht
S. Flikweert, Nijkerk

Dr. B.G. Gerritsen, Rotterdam
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
J.F.A. Idema, de Wijk (Dr.)
Dr. W. de Jong, Utrecht
I.Ph.L. Koperberg, Utrecht
L. Kuenen, Leiden
Dr. Jan van der Meer, Amsterdam
Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht

Prof. Dr. F.A. Nelemans, Utrecht
Prof. Dr. E.L. Noach, Leiden
Prof. Dr. S.J. Nijdam, Nijmegen
J.H. Pannekoek, Gorinchem
Dr. J. Roos, 's-Gravenhage
Dr. P. Siderius, Leidschendam
Dr. L.I. Swaab, Amsterdam
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam

Redactiestaf, Leidschendam: Dr. M.N.G. Dukes, H. Kortland-Brinkman, H. Olthuis,
Dr. N.J. Westerman-van der Horst

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen