

GENEESMIDDELENBULLETIN

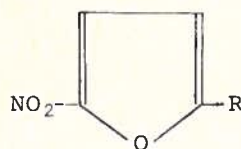
Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2337

Jaargang 14, nr 11

28 oktober 1980

NITROFURAANDERIVATEN*

Nitrofuraanderivaten zijn tot ontwikkeling gekomen nadat in 1944 was ontdekt dat furaanverbindingen met een NO_2 -groep op plaats vijf van de furaanring over sterke antimicrobiële eigenschappen beschikken. Essentieel voor de antimicrobiële werking is de onderstaande kern.



Substitutie aan de R-plaats levert verbindingen op met antimicrobiële werkingsspectra die over het algemeen breed zijn, maar onderling gradueel vrij sterk verschillen. Enkele hiervan hebben bovendien een fungicide of een antiprotozoair effect.

Door therapie verworven bacteriële resistentie komt voor maar is betrekke-

lijk zeldzaam en ontstaat pas op de lange duur.

Nitrofuranen kunnen met tal van antimicrobiële middelen worden gecombineerd zonder dat antagonisme optreedt; dit is alleen vastgesteld met nalidixinezuur (Negram®) in vitro.

In het algemeen zijn nitrofuranen vrij toxisch. Bij de meeste nitrofuranen is zowel op bacteriën als op gisten bovendien een mutageen effect vastgesteld, maar dit effect loopt bij de verschillende stoffen uiteen. Bijvoorbeeld is furazolidon sterk mutageen maar nitrofurantoin is dit in geringe mate. De praktische betekenis hiervan staat echter niet vast. Furazolidon is in het dierexperiment ook carcinogeen gebleken.

Van de medisch toegepaste nitrofuranen zijn nitrofurantoin (Ceduran®, Furadantine MC®) en het daaraan verwante nifurtoinol (Urfadyn®) de belangrijkste

*Dr J. Bijlmer, dr A. Manten en prof. dr J. van Noordwijk, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

ste. Het indicatiegebied is tot bacteriële infecties van de urinewegen beperkt.

De andere verbindingen zijn: furazolidon (Furoxone®), tot voor kort toegepast bij bacteriële darminfecties; nitrofurantoin (Furacine®) en nifurprazine ter behandeling van bacterieel geïnfecteerde laesies van huid en slijmvliezen en nifuratel (Macmiror®) dat in gebruik is bij vaginitis door Trichomonas- en Candida-infecties.

Nitrofurantoin

Nitrofurantoin is een gele, kristallijne stof die in water slecht oplosbaar is. Van nitrofurantoin is er, naast de 'gewone' microkristallijne vorm ook een produkt bestaande uit grove kristallen (75-180 micrometer) beschikbaar (Furadantine MC®). Dit preparaat veroorzaakt minder vaak maagdarmschade dan de microkristallijne vorm, maar geeft ook lagere concentraties in de urine waardoor het preparaat bij marginaal gevoelige bacteriën mogelijk minder effectief is.

Microbiologie. Nitrofurantoin is in vitro een bactericide stof met een breed werkingsspectrum. In een concentratie van 20 mcg/ml remt het de groei zowel van Gram-positieve bacteriën (enterokokken, stafylokokken) als van Gram-negatieve soorten (colibacteriën, Enterobacter, Klebsiella en andere coliformen). Weinig gevoelig zijn Proteus mirabilis (remming in een gebied van 50-200 mcg/ml) en stammen van Enterobacter en Klebsiella, die nitrofurantoin enzymatisch afbreken. Andere Proteussoorten en Pseudomonas zijn ongevoelig; dit geldt ook voor Candida- en Cryptococcussoorten. De werking is het sterkst bij een pH van 5-6. Wanneer de pH stijgt neemt het effect duidelijk af. Zo zal bij de aanwezigheid van Proteus mirabilis door omzetting van ureum de urine zo alkalisch worden dat van de stof geen effect meer kan worden verwacht.

Bij langdurig gebruik van nitrofurantoin kan resistentie ontstaan. In dat geval is er volledige kruisresistentie met de overige nitrofuranen, maar niet met andere antimicrobiële middelen.

Farmacokinetiek. Nitrofurantoin wordt in het algemeen goed geresorbeerd. Alhoewel de resorptie enige uren duurt, worden reeds 30 minuten na het innemen

werkzame concentraties in de urine bereikt. Innemen met de maaltijd bevordert de resorptie. Door antacida kan de resorptie worden vertraagd, maar de praktische betekenis hiervan is niet duidelijk.

Na de resorptie is, bij de gebruikelijke dosering, de concentratie in het bloed zelden hoger dan 2 mcg/ml, terwijl die in de urine 100-300 mcg/ml bedraagt. In het bloed en in de organen is van een antibacteriële werking geen sprake omdat hiervoor concentraties van minimaal 20 mcg/ml zijn vereist. Ongeveer de helft van de per os ingenomen hoeveelheid nitrofurantoin wordt gemetaboliseerd tot microbiologisch onwerkzame aminofuranen die de urine bruin kunnen kleuren. De uitscheiding van nitrofurantoin door de nieren geschiedt snel. De snelle excretie en de langzame opnemingsveroorzaken de lage bloedspiegels en de hoge concentraties in de urine die karakteristiek zijn voor deze stof. Wel wordt een gedeelte teruggeresorbeerd waardoor in de interstitiële ruimten van de nier hogere concentraties worden bereikt dan in het bloed. Deze concentraties zijn echter in het algemeen niet hoog genoeg voor een therapeutisch effect bij acute of chronische pyelonefritis. Bij ernstige nierfunctiestoornissen kan de concentratie in het bloed zijn verhoogd en kunnen intoxicaties optreden. Bovendien zijn dan lagere concentraties in de urine te verwachten waardoor de effectiviteit minder is.

Bijwerkingen, restricties. Zoals gezegd kunnen, wanneer door een slechte nierfunctie de bloedspiegels te hoog worden, ernstige bijwerkingen optreden. Reacties van het maagdarmkanaal en - vaak langdurige - polyneuritiden staan hierbij op de voorgrond. Bij een gestoorde nierfunctie zij men dus op zijn hoede; bij ernstige nierinsufficiëntie (bij uremische patiënten en bij patiënten met een creatinineklaring van 30 ml/min. of minder) is het gebruik van nitrofurantoin absoluut gecontraïndiceerd.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid en braken. Ook bij een goede nierfunctie ziet men dit bij ongeveer 10% van de patiënten. Innemen tijdens de maaltijd doet de kans hierop afnemen.

Andere bijwerkingen zijn: polyneuropathie, allergische reacties (koorts, exantheem en jeuk, eosinofilie alsook allergische longreacties met dyspnoe bloedafwijkingen (leukopenie, hemolytische anemie bij patiënten met een tekort aan glucose-6-fosfaat-dehydrogenase), leverbeschadiging met onder andere cholestatiche icterus (zeldzaam), verkleuring van de tanden (eveneens zeldzaam) en gevoel van malaise (hoofdpijn, duizeligheid). Voorts is, bij hoge doses, suppressie van de spermatogenese vermeld. De bijwerkingen verdwijnen, met uitzondering van neuropathie, meestal spoedig na staken van de therapie.

Bij langdurig gebruik zijn longinfiltraten waargenomen, soms met interstitiële fibrose.

Bij oudere mensen is vanwege de veranderende nierfunctie terughoudendheid geboden bij de toepassing van nitrofurantoinen.

Bij pasgeborenen is de uitscheiding wegens de nog onderontwikkelde nierfunctie sterk vertraagd. Nitrofurantoinen komt bij hen dan ook niet in aanmerking. Afgezien daarvan is er bij deze categorie geen enkele reden voor het gebruik van nitrofurantoinen, omdat urineweginfectie hier als onderdeel van een sepsis moet worden beschouwd.

Aangezien, zoals met weefselkweken is aangetoond, nitrofurantoinen een cytotoxische werking kan hebben zij men terughoudend met de toepassing tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Toepassing. Bij acute infecties van de urinewegen en een goede nierfunctie is de dosering van nitrofurantoinen ongeveer 6 mg/kg lichaamsgewicht per etmaal. Aan volwassenen wordt meestal dagelijks 300-400 mg gegeven, verdeeld over drie tot vier doses. Om de kans op misselijkheid te verkleinen dient nitrofurantoinen tijdens de maaltijd (of met melk) te worden ingenomen. Gewoonlijk duurt de behandeling vijf à tien dagen. Indien het gewenste resultaat uitblijft moet men rekening houden met afwijkingen van de urinewegen en is nader onderzoek aangewezen. Bij chronische infecties van de urinewegen worden doseringen van 2 mg/kg/ lichaamsgewicht per etmaal soms gedurende vele maanden gegeven. In deze

gevallen zal er, meestal door anatomische afwijkingen, urineretentie bestaan. De behandeling onderdrukt dan slechts de infectie, maar leidt niet tot genezing.

Nitrofurantoinen wordt soms profylactisch gebruikt bij operaties aan de urinewegen. Een belangrijke indicatie is voorts de eenmalige blaascatheterisatie. Bij een verblijfcatheter kan men deze profylaxe beter achterwege laten omdat hierdoor de weg wordt vrijgemaakt voor infecties met resistente bacteriestammen.

Verder wordt nitrofurantoinen profylactisch toegepast bij veelvuldige urineweginfecties zoals die bij vrouwen nogal eens wordt waargenomen. 50-100 mg voor het naar bed gaan, gecombineerd met ruim drinken overdag (om de bacteriedichtheid te verminderen) kan daarbij zeer effectief zijn.

Nitrofurantoinen is beschikbaar in tabletten van 50 mg en in een oplossing van 6 mg/ml (Furadantine®), voorts in tabletten van 100 mg (Ceduran®), dat ter preventie van maagklachten ook gedeglycyrriniseerd succus liquiritiae bevat. Verder zijn er capsules van 50 en 100 mg (macrokristallijn preparaat, Furadantine MC®).

Nifurtoinol

Een derivaat van nitrofurantoinen is nifurtoinol (3-hydroxymethylnitrofurantoinen, Urfadyn®). De gebruikelijke dosis voor volwassenen is 320 mg per etmaal (viermaal twee tabletten van 40 mg). De dosis voor kinderen bedraagt 3-5 mg/kg lichaamsgewicht per etmaal. Deze dosering is dus lager dan die van nitrofurantoinen. Dit berust op de bevinding dat nifurtoinol in geringe mate wordt gemetaboliseerd en vrijwel onveranderd in de urine terecht komt, waardoor de concentratie van de actieve stof relatief groter is.

Aangeraden wordt de tabletten tijdens de maaltijd of met melk in te nemen. Teneinde bijwerkingen te verminderen wordt soms geadviseerd om, zodra de symptomen duidelijk afnemen, de dosis te halveren. Voor de doelmatigheid van de therapie is dit echter niet logisch en niet gewenst.

Wat de werkzaamheid en bijwerkingen betreft verschilt nifurtoinol niet essentieel van nitrofurantoinen.

Furazolidon

Furazolidon (Furoxone®) heeft een antimicrobieel spectrum dat grote overeenkomst heeft met dat van nitrofurantoin. In vitro is furazolidon twee- à vijfmaal zo sterk werkzaam, maar de resorptie van de stof uit het maagdarmkanaal is gering. Van de ingenomen hoeveelheid komt niettemin slechts ± 10% onveranderd in de faeces; waar de rest van de stof blijft is niet bekend.

Furazolidon werd toegepast bij darminfecties veroorzaakt door Salmonella, Shigella en enteropathogene colibacteriën. Over het effect bij deze aandoeningen bestaat echter ernstige twijfel.

Als bijwerkingen worden genoemd: hoofdpijn, misselijkheid en braken, allergische reacties, anemie, een disulfiramwerking bij gebruik van alcohol en een MAO-remmend effect. Reeds eerder vermeld werd de waargenomen carcinogene werking bij dieren. Aangezien het therapeutische belang niet opweegt tegen de risico's is het middel in Nederland thans uit de handel genomen.

Nitrofurural

Nitrofurural (Furacine®) is de oudste vertegenwoordiger van de medisch toegepaste nitrofuranen. Op bescheiden schaal wordt het in oplossing (2 mg/ml) in polyethyleenglycol of in 'soluble dressings', gebruikt als antisepticum van de huid bij oppervlakkige bacteriële infecties of ter preventie van lokale postoperatieve infecties. Ook vindt het toepassing in oogdruppels en oogzalf (Nitrofurural FNA).

Als belangrijkste bijwerking wordt contactallergie genoemd.

Nifurprazine

Nifurprazine is een in vitro zeer werkzaam nitrofuraanderivaat. Het wordt voornamelijk in Duitsland, in zalf (0,1%) en strooipoeder toegepast. In Nederland is het niet in de handel.

Nifuratel

Nifuratel (Macmiror®) is werkzaam tegen Trichomonas vaginalis en verschillende Candidasoorten. Uit dien hoofde wordt het wel oraal en vaginaal toegepast voor de behandeling van vaginitis of vulvitis. Bij trichomonasinfecties is het echter minder effectief dan metronidazol.

PLAATS VAN DE NITROFURANEN

De nitrofuranen, die aanvankelijk een veelbelovende groep van antibacteriële middelen leken te zijn, hebben niet aan die verwachting voldaan. Alleen nitrofurantoin heeft zich als goed bruikbaar middel kunnen handhaven. Het indicatiegebied is echter voornamelijk beperkt tot ongecompliceerde urineweginfecties zoals cystitis of cystopyelitis. Voor de behandeling van nefritis, urethritis, epididymitis of prostatitis is het niet geschikt. Een ernstig gestoorde nierfunctie vormt een contra-indicatie omdat daarbij cumulatie en intoxicatie kunnen ontstaan. Van nitrofurantoin zijn een macrokristallijn preparaat en een hydroxymethylenderivaat beschikbaar. Het macrokristallijne preparaat geeft minder gastrointestinale verschijnselen dan het microkristallijne nitrofurantoin maar bij marginaal gevoelige bacteriën is het mogelijk minder werkzaam. Het hydroxymethylenderivaat nifurtoinol wordt ongeveer 20% lager gedoseerd. Voor geen van deze preparaten is een duidelijke voorkeur uit te spreken.

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Prof. Dr. E. van der Does, Rotterdam

Prof. Dr. A.J. Dunning, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk
Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
Prof. Dr. W. de Jong, Utrecht
Dr. J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden
Prof. Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J.P. Nater, Groningen
Dr. P. Siderius, Leidschendam
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Prof. Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, Prof. Dr. T. Huizinga,
Mw H.H. Kortland-Brinkman, Dr. J.P. Nater

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschijnt eenmaal per veertien dagen