

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2313

Jaargang 15, nr 4

25 maart 1981

IN DIT NUMMER:

Trimethoprim bij acute urineweginfecties
Geneesmiddelen en het oog (2)

TRIMETHOPRIM BIJ ACUTE URINEWEGINFECTIES

Kortgeleden is trimethoprim onder de naam Monotrim® in Nederland beschikbaar gekomen voor de behandeling van acute ongecompliceerde urineweginfecties. Te zijner tijd zal het ook als Wellcoprim in de handel worden gebracht.

Trimethoprim is reeds bekend als één van de componenten van co-trimoxazol (trimethoprim en sulfamethoxazol)*, dat sinds meer dan tien jaar wordt toegepast. Later zijn er nog twee van dergelijke combinaties bijgekomen, namelijk co-trimazine (trimethoprim en sulfadiazine)** en trimethoprim met sulfametrol.***

De antibacteriële werking van trimethoprim berust op remming van het enzym dihydrofoliumzuurreductase waardoor de synthese van tetrahydrofoliumzuur wordt geremd. Trimethoprim is in vitro bacteriostatisch en werkzaam tegen een breed scala van bacteriën zoals: Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Shigella, Staphylococcus aureus en Enterobacter.

Het combineren van trimethoprim met sulfonamiden steunde destijds op de waarneming dat zowel in vitro als bij dierproeven potentiëring optrad en in

vitro bovendien een bactericide werking kon worden aangetoond. Een verklaring is dat ook sulfonamiden, als antagonisten van para-aminobenzoëzuur, aangrijpen op de bacteriële foliumzuursynthese. Voor een optimaal effect is een bepaalde concentratieverhouding vereist, die echter voor de verschillende micro-organismen uiteenloopt. Een ander argument voor het combineren van trimethoprim met sulfonamiden was de mogelijkheid dat resistentie dan minder snel zou optreden.

Bij een in vitro-model voor urineweginfecties bleek, althans in de gebruikelijke concentraties, de werking van trimethoprim echter zo te overheersen dat een potentiërend effect van sulfonamiden niet kon worden aangetoond. De vraag rijst dus of trimethoprim bij urineweginfecties even werkzaam is en minder bijwerkingen heeft dan de combinatie met sulfonamiden. Tevens zal in dit artikel aandacht worden geschonken aan de mogelijkheid dat trimethoprim eerder aanleiding geeft tot resistentie.

ERVARINGEN IN DE PRAKTIJK

Bij volwassen patiënten met acute urineweginfecties bleek trimethoprim inderdaad even werkzaam te zijn als co-trimoxazol. Verder bleek trimetho-

*Bactrimel®, Co-trimoxazol Wellcome®, Eusaprim®, Sulfotrim®
**Septuryl®
***Lidatrim®

prim effectief te zijn bij de profylaxe van herhaalde urineweginfecties; het gaf daarbij even goede resultaten als co-trimoxazol en was soms werkzaammer dan nitrofurantoin. Bij een prospectief onderzoek bij patiënten met chronische urineweginfecties, bij wie er in een groot percentage urine-wegafwijkingen waren, waren de resultaten met trimethoprim echter minder goed dan die met co-trimoxazol.

BIJWERKINGEN, VOORZORGEN

Pruritus en exantheem komen bij ongeveer 3% van de met trimethoprim behandelde patiënten voor. Dit verschilt niet duidelijk van de percentages die zijn gemeld bij het gebruik van co-trimoxazol die uiteenlopen van ruim 1 tot 6.

Ook kunnen anorexie en maagdarmsymptomen optreden zoals misselijkheid, braken en diarree, maar deze verschijnselen komen minder vaak voor dan bij het gebruik van co-trimoxazol. Bij langdurige toediening van hoge doses trimethoprim (al dan niet in combinatie met sulfonamiden) is het theoretisch mogelijk dat ook bij de mens de foliumzuurstofwisseling wordt verstoord met als gevolg megaloblastaire anemie, trombocytopenie en leukopenie. Bij één patiënt is tijdens de behandeling reversibele leukopenie opgetreden. In het geval dat trimethoprim langdurig zou worden gebruikt is controle van het bloedbeeld wenselijk. Bij megaloblastaire anemie (zolang deze niet adequaat is behandeld met foliumzuur, resp. Vit. B₁₂), bij leukopenie of trombocytopenie is het middel gecontraïndiceerd. Vergeleken met co-trimoxazol noodzaakt trimethoprim minder vaak tot het staken van de behandeling wegens bijwerkingen. Overdosering is gemeld bij één patiënt na innemen van 8 g trimethoprim, echter zonder ernstige gevolgen.

Blijkens de opgave van de fabrikant wordt trimethoprim uitgescheiden in moedermelk. Indien tijdens de lactatie toediening ervan noodzakelijk is, wordt het daarom wenselijk geoordeeld de borstvoeding te staken. Er zijn nog onvoldoende gegevens om eventuele schadelijkheid van trimethoprim tijdens de zwangerschap uit te sluiten. Bij dierproeven is het middel in hoge

doses teratogeen gebleken. Om die redenen moet de toediening in die periode worden ontraden.

Bij pasgeborenen is de werking van trimethoprim nog niet onderzocht. Verder is trimethoprim bij kinderen jonger dan 12 jaar nog slechts weinig toegepast; de eventuele schadelijkheid bij deze categorie patiënten staat dan ook nog niet vast.

RESISTENTIE TEGEN TRIMETHOPRIM

Resistentie ten opzichte van trimethoprim komt voor, ook als het in combinatie met sulfonamiden wordt gebruikt.

Tussen 1971 en 1976, toen trimethoprim vrijwel uitsluitend met sulfonamiden werd toegepast, werd resistentie gerapporteerd bij 2-4% van de bacteriën (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*), afkomstig van patiënten met urineweginfecties.

Wel werden hier en daar hogere percentages gemeld, vooral in het ziekenhuis (ruim 11%). Dit betrof met name *Klebsiella*, *Enterobacter* en ook *Staphylococcus*soorten. Verder bleek de overdraagbare resistentie naar verhouding vrij sterk te zijn toegenomen waardoor het risico van verspreiding is verhoogd.

In hoeverre remmen nu sulfonamiden de ontwikkeling van resistentie tegen trimethoprim? In vitro blijken geleidelijk opklimmende hoeveelheden trimethoprim te kunnen leiden tot de ontwikkeling van resistentie. Met de combinatie trad minder snel resistentie op, althans wanneer de bacteriën tevens gevoelig waren voor sulfonamiden.

Bij proefpersonen aan wie gedurende een aantal weken trimethoprim was verstrekt werd daarentegen geen toename gezien van resistente bacteriën in de faecale flora. Dit was ook niet het geval bij een patiënt met nierfunctiestoornissen en uremie die drie jaar lang dagelijks met 100 mg trimethoprim was behandeld.

In een gebied in Finland (Turku), waar trimethoprim reeds sinds een aantal jaren vaak langdurig ter profylaxe van recidiverende urineweginfecties wordt toegepast, zijn echter wel hogere resistentiepercentages gemeld. Daar werd bij 20% van de uit urine gekweekte bacteriën resistentie

gevonden bij niet-opgenomen patiënten; bij ziekenhuispatiënten bedroeg dit percentage zelfs 40. Mogelijk is deze toegenomen resistentie (mede) een gevolg van een (te) intensief gebruik van antimicrobiële middelen aangezien ook voor andere antibiotica en chemotherapeutica (co-trimoxazol, sulfamethoxazol, ampicilline en nitrofurantoïne) hoge resistentiepercentages zijn gevonden.

TOEPASSING, DOSERING

Trimethoprim wordt oraal toegediend. De aanbevolen dosis voor volwassenen en kinderen boven 12 jaar is tweemaal daags 200 mg gedurende 7 à 14 dagen. Bij ernstige nierfunctiestoornissen wordt geadviseerd de dosis aan te passen omdat in dat geval de eliminatie van trimethoprim is vertraagd. Wel bestaat dan de mogelijkheid dat de concentraties in de urine te laag zijn voor een adequaat therapeutisch effect.

PLAATS VAN TRIMETHOPRIM

Trimethoprim is zowel bij de behandeling van acute ongecompliceerde urineweginfecties, als bij de profylaxe van herhaalde urineweginfecties, werkzaam gebleken. Bij chronische urineweginfecties, veelal met anato-

mische afwijkingen in de urinewegen, zijn de resultaten echter minder goed dan met co-trimoxazol.

Trimethoprim heeft, waarschijnlijk door het ontbreken van de sulfonamidecomponent, minder bijwerkingen dan co-trimoxazol. In het bijzonder komen maagdarfstoornissen minder frequent voor; ook behoeft de behandeling met trimethoprim minder vaak wegens bijwerkingen te worden gestaakt. De vraag of trimethoprim alleen eerder aanleiding geeft tot de ontwikkeling van resistentie is nog niet afdoende beantwoord. Dit is wel van groot belang omdat dan ook de bruikbaarheid van de combinatie met sulfonamiden kan afnemen. Op grond van de uitkomsten van het genoemde Finse onderzoek dient hiermee wel rekening te worden gehouden, met name wanneer het in ziekenhuizen wordt toegediend en wanneer het langdurig (profylactisch) wordt gebruikt.

Trimethoprim komt daarom alleen in aanmerking bij acute ongecompliceerde urineweginfecties en is daarbij dus een aanvulling op het hiervoor reeds beschikbare therapeutische arsenaal. Wegens de kans op de ontwikkeling van resistentie dient het niet langer dan 14 dagen achtereen te worden gebruikt. In ziekenhuizen zou bovendien enige terughoudendheid moeten worden betracht met de toepassing van trimethoprim alleen.

GENEESMIDDELEN EN HET OOG * (2)

SYMPATHICOMIMETICA IN DE OOGHEELKUNDE

Sympathicomimetica hebben in de oogheelkunde verschillende toepassingen gevonden. Zo worden ze gebruikt om mydriasis te verkrijgen. Deze mydriasis is echter niet maximaal, zoals

met anticholinergica het geval is, maar bij jongere patiënten meestal wel voldoende.

Sympathicomimetica hebben het voordeel dat ze geen invloed hebben op de accommodatie.

Verder worden ze toegepast om vaso-

* Mw dr B.C.P. Polak, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

constrictie te verkrijgen bij operaties, om allergische reacties en hyperemie van de conjunctiva te verminderen en om de oogdruk te verlagen bij open kamerhoekglaucoom.

De lokale toediening van sympathicomimetica kan leiden tot verschijnselen van algemene aard zoals: hoofdpijn, extrasystolie, tachycardie; ook cerebrovasculaire accidenten zijn beschreven. Dichtdrukken van de onderste traanpunten tijdens het druppelen kan het optreden van algemene verschijnselen beperken. Terughoudendheid is echter geboden bij patiënten met hartaandoeningen, hypertensie, hyperthyreoïdie, diabetes mellitus of cerebrale arteriosclerose.

Lokale bijwerkingen in het oog zijn: reactieve hyperemie van de conjunctivae, macula-oedeem bij patiënten die lensextractie hebben ondergaan, allergische conjunctivitis en dermatitis, gestoorde visus en reactivering van herpes-simplex-infecties. Bij langdurig lokaal gebruik kunnen melanineerslagen in cornea en conjunctiva ontstaan. Verder kunnen pigmentgranulae vrijkomen uit de iris, die er soms toe leiden dat ten onrechte de diagnose iritis wordt gesteld. Tegen deze diagnose pleit dan echter het ontbreken van ontstekingsverschijnselen in het voorste oogsegment.

Lokale applicatie van sympathicomimetica kan bij patiënten met een nauwe kamerhoek leiden tot een glaucoomaanval. Men past deze preparaten liever niet toe bij patiënten met een ('dreigend') nauwe kamerhoekglaucoom.

Enkele in de oogheelkunde toegepaste sympathicomimetica zijn:

Adrenaline

De belangrijkste indicatie voor oogheelkundig gebruik van adrenaline is verlaging van de oogdruk bij open kamerhoekglaucoom. Het pupilverwijdend effect is gering, tenzij het oog een trauma (operatie) heeft ondergaan. Adrenaline kan obstructie veroorzaken van de traanafvoerwegen en daardoor aanleiding geven tot tranenvloed. Na langdurig gebruik is hoornvliesbeschadiging beschreven. Zowel adrenaline als digitalisglycosiden kunnen aanleiding geven tot ectopische prik-

kelvorming in het hart. Daarom wordt aangeraden het gebruik van adrenaline bij hartpatiënten vooral bij diegene die ook digitalisglycosiden gebruiken, zoveel mogelijk te vermijden. Voor de overige algemene bijwerkingen wordt verwezen naar hetgeen hierover bij de inleidende tekst is vermeld.

In de volgende preparaten is adrenaline aanwezig: Epifrin® (chloride, 2%), Epirest® (waterstoftartraat, 2%), Eppy® (1%), Glauca-drine® (1%), Isopto Epinal® (1%), Links-Glaucosan® (waterstoftartraat, 2%) geneutraliseerde Adrenaline FNA-oogdruppels (1%), Adrenaline-adrenalon FNA-oogdruppels (waterstoftartraat, 2%), Adrenaline-zinksulfaat FNA-oogdruppels (waterstoftartraat, 0,1%).

Fenylefrine

Fenylefrine wordt eveneens toegepast als mydriaticum (concentraties voornamelijk tussen 5 en 15%) en als decongestivum van de conjunctiva (concentraties voornamelijk tussen 0,12 en 0,25%).

Bij concentraties lager dan 10% treedt soms bij het indruppelen ter plaatse enige irritatie op. Bij gebruik van concentraties van 10% of hoger zijn, vooral als in beide ogen wordt gedruppeld, bovendien algemene verschijnselen mogelijk, zoals hypertensie, subarachnoidale bloedingen en ventriculaire aritmieën.

Zo is ernstige bloeddrukstijging beschreven bij patiënten met langbestaande diabetes mellitus die met insuline werden behandeld en bij patiënten met hypertensie aan wie reserpine of guanethidine was toegediend.

Voorts werd een mogelijke interactie vermeld tussen β -blokkerende stoffen en fenylefrine oogdruppels. Dit betrof een patiënt met hypertensie die werd behandeld met propranolol en die overleed door een bloedend aneurysma nadat 10% fenylefrine in beide ogen was gedruppeld.

Een recente waarneming is het optreden van hartinfarct met fatale afloop dat waarschijnlijk aan het gebruik van oogdruppels met 10% fenylefrine kon worden toegeschreven.

Fenylefrine is aanwezig in de volgende oogheelkundige preparaten: Boraline® (chloride, 0,25%), Fenylefrine FNA-oogdruppels (chloride, 0,125% en

10%), Phenylephrine® (chloride, 5, 10 en 15%), Prefrin-Z Liquifilm® (chloride, 0,12%), Visadron (chloride, 0,125%) en Zincfrin® (chloride, 0,12%). In het FNA zullen bovendien voorschriften worden opgenomen voor 2,5 en 5%.

Andere sympathicomimetica, die hier niet verder worden besproken, zijn nafazoline, aanwezig in Albalon Liquifilm® oogdruppels (chloride, 0,1%) en in Nafazoline FNA-oogdruppels (nitraat, 0,025 en 0,05%) alsmede tetryzoline in Visine® oogdruppels (chloride, 0,05%). Beide stoffen worden toegepast als decongestivum van de

conjunctiva en om verschijnselen van aspecifieke prikkeling tegen te gaan.

Het oogheelkundig gebruik van sympathicomimetica geeft dus, naast lokale reacties, het risico van ernstige algemene verschijnselen. Het is van belang geen hogere concentraties toe te passen dan voor de indicatie is aangegeven. Steeds dient de arts bij voorgenomen toepassing van deze middelen op de hoogte te zijn van en rekening te houden met de cardiale status van de patiënt.

Wegens de pigmentafzetting in cornea en conjunctiva zijn sympathicomimetica voor langdurig gebruik niet geschikt.

Literatuurlijsten op aanvraag verkrijgbaar

CORRECTIE

ARTS EN MONSTER

Op 1 januari 1981 is een nieuwe regeling ingevoerd voor het verstrekken van artsenmonsters. Deze is gepubliceerd in het Geneesmiddelenbulletin 14 (1980) nr 10. De hierin voorkomende formulering was echter niet geheel correct en bleek aanleiding te kunnen geven tot misverstand. Om deze reden wordt de regeling hier nogmaals gepubliceerd:

- slechts gedurende de eerste twee jaar na inschrijving van een farmaceutisch specialité/preparaat in de registers van farmaceutische produkten, mogen hiervan monsters worden verstrekt;
- per geneeskundige, tandarts, verloskundige en dierenarts mogen hoogstens twee monsters van het produkt in de kleinste handelsverpakking worden verstrekt;
- van farmaceutische produkten die reeds vóór 1 januari 1979 in Nederland in de handel waren, mogen geen monsters meer worden verstrekt;
- de aflevering mag, zoals voorheen, alleen geschieden op een schriftelijke aanvraag per monster, die moet zijn voorzien van een datum en een handtekening van de aanvrager.

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam	Prof. Dr. A.J. Dunning, Amsterdam	Dr. H. Mattie, Leiden
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam	S. Flikweert, Nijkerk	Prof. Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J. Bijlmer, Deventer	Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam	Dr. J.P. Nater, Groningen
Prof. Dr. E. van der Does, Rotterdam	Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen	Dr. P. Siderius, Leidschendam
	Prof. Dr. W. de Jong, Utrecht	Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
	Dr. J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Prof. Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Duker, J.H. de Haan, 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