

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2265 BA Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2313

Jaargang 16, nr 11

5 augustus 1982

IN DIT NUMMER:

- Amoxicilline/clavulaanzuur (Augmentin®) een nieuwe ontwikkeling bij penicillinen
- Toenemende resistentie tegen sulfadoxine/pyrimethamine (Fansidar®)

AMOXICILLINE/CLAVULAANZUUR (AUGMENTIN®) EEN NIEUWE ONTWIKKELING BIJ PENICILLINEN*

In de loop der jaren hebben, met penicilline (bedoeld wordt: benzylpenicilline) als uitgangspunt, spectaculaire ontwikkelingen plaatsgevonden waaraan waarschijnlijk nog geen einde is gekomen. In het begin van de jaren vijftig zijn er van penicilline orale toedieningsvormen beschikbaar gekomen, omstreeks 1960 volgde de doorbraak naar een reeks semi-synthetische penicillinen en vervolgens kwamen er generaties van de nauw met penicilline verwante cefalosporinen naar voren. Nu doet zich waarschijnlijk een nieuwe belangrijke ontwikkeling voor: de opkomst van combinaties van penicillinen met β -lactamaseremmers, met als eerste hiervan clavulaanzuur + amoxicilline. Ongetwijfeld is de belangrijke oorzaak van een aantal ontwikkelingen na 1960 het hinderlijke verschijnsel van het ontstaan van bacteriële resistentie, waardoor in de werkingsspectra van de semi-synthetische penicillinen en cefalosporinen gaten vallen en er voortdurend nieuwe middelen nodig zijn om deze te vullen.

β -lactam-antibiotica en β -lactamasen
De β -lactam-antibiotica omvatten de penicillinen en de cefalosporinen. Deze zijn op te vatten als derivaten van respectievelijk 6-aminopenicillaanzuur en 7-aminocefalosporaanzuur. Beide stoffen zijn chemisch gekenmerkt door een β -lactamring. Deze ring is essentieel voor de anti-

bacteriële werking van de vele derivaten van de genoemde stoffen. Opening van deze ring leidt tot een totaal verlies van werking.

De inactivering van β -lactam-antibiotica is meestal een enzymatisch proces door β -lactamasen. Gebleken is dat deze enzymen door verschillende bacteriesoorten worden gevormd. De produktie van β -lactamasen is het belangrijkste wapen waarmee bacteriën zich tegen de bactericide werking van β -lactam-antibiotica kunnen verdedigen. Al in 1940 is ontdekt dat colibacteriën een penicillinase vormen die ze tegen penicilline beschermt.¹ Enige jaren later is waargenomen dat de vorming van penicillinase eveneens oorzaak is van penicillineresistentie bij stafylokokken.

Bij Gram-negatieve bacteriën heeft het uitgebreide onderzoek gedurende de laatste jaren aan het licht gebracht dat er tenminste vijf klassen van β -lactamasen zijn. Deze indeling is gebaseerd op het vermogen de verschillende penicillinen en/of cefalosporinen te inactiveren.

De β -lactamasen van klasse I hebben overwegend het karakter van cefalosporinasen. Ze worden door verschillende bacteriën (diverse soorten *Enterobacteriaceae*, zoals *Escherichia coli* en *Enterobacter*, en onder meer de anaërobe darmbacterie *Bacteroides fragilis*) gevormd. De produktie van deze enzymen vindt plaats onder in-

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

vloed van genen die in het bacteriële chromosoom liggen. Verspreiding van deze genen, en daarmee van resistentie, naar andere bacteriën komt hierbij weinig voor. Ditzelfde geldt voor de β -lactamasen van de klassen II en IV die echter overwegend het karakter hebben van penicillinasen.^{2 3}

De vorming van β -lactamasen van de klassen III en V (vooral penicillinasen), alsmede die van stafylokokken en van *Pseudomonas aeruginosa* geschiedt onder invloed van genen die zich extrachromosomaal bevinden in plasmiden. Deze genen kunnen - doordat ze deel uitmaken van zogenoemde transposons - migreren van plasmide tot plasmide, en van plasmiden naar chromosomen en vice versa, waardoor snelle verspreiding mogelijk is. Van deze enzymen zijn die van klasse III (de zgn. TEM-typen) het belangrijkste. Afkomstig van *E. coli* van de darmflora zijn ze oorzaak van 70-80% van alle resistenties tegen penicilline, ampicilline en amoxicilline bij Gram-negatieve bacteriën.⁴ Vanuit hun bron hebben de genen zich de laatste jaren, vermoedelijk door 'selectiedruk' van oraal verstrekte antibiotica, onder meer verspreid naar *Haemophilus influenzae* en gonokokken. De β -lactamasen van het TEM-type hebben derhalve grote epidemiologische betekenis en geven ernstige therapeutische problemen. Hierbij komt dat resistentie tegen één of meer β -lactam-antibiotica dikwijls is gekoppeld aan resistentie tegen andere antibiotica - door genetische overdracht van resistentiefactoren en bloc - hetgeen de problemen nog vergroot.

Tot voor kort werd aangenomen dat de problematiek van bacteriële resistentie grotendeels, zo niet geheel, beperkt zou zijn tot ziekenhuizen. Uit Engeland zijn er echter recente meldingen dat bij patiënten van huisartsen en bezoekers van poliklinieken in 38% ampicillineresistente *E. coli* en in meer dan 80% penicillineresistente *Staphylococcus aureus* voorkomt.⁴ Uit een recent Nederlands epidemiologisch onderzoek bleek bij een 'open' randstadbevolking dat ampicillineresistente *E. coli* in 33,8% van de onderzochte faecesmonsters voorkomt.⁵ Hieruit blijkt dus dat bovengenoemde stelling zeker niet meer algemeen geldig is.

β -lactamaseremmers

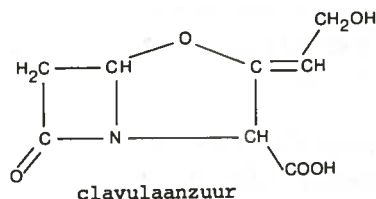
Het probleem van het zo veelvuldig voorkomen van β -lactamasevormende bacteriën en de hieraan verbonden vermindering van de effectiviteit van waardevolle geneesmiddelen heeft veel onderzoekers bezig gehouden. Het onderzoek heeft zich voornamelijk in twee richtingen ontwikkeld: (1) de synthese van β -lactam-antibiotica die ongevoelig zijn voor β -lactamasen en (2) het zoeken naar stoffen die de werking van β -lactamasen blokkeren.

Het onderzoek naar de sub (1) genoemde stoffen heeft ongeveer 20 jaar geleden geleid tot de ontwikkeling van middelen tegen penicillinasevormende stafylokokken, zoals meticilline en cloxacilline. Bij andere bacteriën dan stafylokokken bieden deze middelen echter geen soelaas, hetgeen wel het geval is met de reeds eerder genoemde cefalosporinen die vooral de laatste jaren een krachtige ontwikkeling doormaken (Gebu 15 (1981) nr 5). Het onderzoek naar de sub (2) genoemde stoffen heeft de laatste jaren zodanige vorderingen gemaakt dat er sprake is van een heel belangrijke nieuwe ontwikkeling. Van de veelbelovende stoffen die daarbij zijn ondekt noemen we clavulaanzuur, thienamycine, olivaanzuur en sulbactam.^{6 7} Het onderzoek van clavulaanzuur is het verst gevorderd; reden om in dit overzicht ons verder tot deze stof te beperken.

Clavulaanzuur

Clavulaanzuur is in 1976 door een groep onderzoekers in Engeland ontdekt.^{8 9} Het is gevonden in de fermentatieproducten van *Streptomyces clavuligerus*.

Clavulaanzuur blokkeert de werking van een groot aantal β -lactamasen.



Uit de structuurformule blijkt dat clavulaanzuur, evenals penicilline een β -lactamring heeft. *In vitro* blijken geringe concentraties clavulaanzuur (0,5-10 mg/l) de β -lactamasen van de meeste Gram-negatieve bacteriën alsmede die van stafylokokken en *Bacteroides*, door complexvorming irrever-

sibel te remmen.¹⁰ Ongevoelig voor clavulaanzuur zijn de meeste cefalosporinasen (klasse I) en sommige β -lactamasen voorkomend in soorten van *Pseudomonas*, indol-positieve Proteussoorten, *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter* en enkele andere Gram-negatieve bacteriën.^{4 6 7 11} Van grote praktische betekenis is het effect van clavulaanzuur in combinatie met amoxicilline (Augmentin®). Een aantal onderzoekers heeft met deze combinatie (meestal in de gewichtsverhouding van 1:2) laboratoriumwerk verricht.^{4 7 9 11 12 13 14} Uit dit onderzoek is naar voren gekomen dat de combinatie *in vitro* een sterke werkzaamheid heeft op β -lactamasevormende stammen van onder andere *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*), *H. influenzae*, gonokokken, stafylokokken en *Bacteroides*. Deze onderzoeken werpen een duidelijk licht op de betekenis van clavulaanzuur: door toevoeging aan bijvoorbeeld penicilline, ampicilline en amoxicilline ontstaat de situatie dat vele bacteriestammen met resistentie tegen deze penicillinen binnen het bereik van de combinatie komen te vallen. Met andere woorden, met clavulaanzuur - en in de toekomst misschien nog andere β -lactamaseremmers - onttrekt men deze bacteriën hun mogelijkheden om zich doelmatig tegen de bactericide werking van de zojuist genoemde antibiotica te verdedigen.

Farmacokinetiek en bijwerkingen

In farmacokinetisch opzicht komt clavulaanzuur in grote trekken overeen met amoxicilline. Bij orale toediening wordt het op een overeenkomstige wijze opgenomen en over het lichaam verdeeld. Dit heeft tot resultaat dat bij gelijktijdig innemen van clavulaanzuur en amoxicilline de infectiehaarden tegelijkertijd en in gelijke mate door beide stoffen worden bereikt.

Gezien de amoxicillinecomponent van deze combinatie moet rekening worden gehouden met de bijwerkingen die met deze stof kunnen optreden. De belangrijkste daarvan zijn: allergie en kruisallergie met andere penicillinen en (in $\pm 10\%$) met de cefalosporinen, verder een hoge frequentie van huidreacties op niet allergische basis, speciaal bij patiënten met mononucleosis infectiosa of lymfatische leukemie.

Bij hoge orale doseringen clavulaanzuur treden hinderlijke bijverschijnselen op van de tractus digestivus, zoals diarree. Het is daarom aan te bevelen niet meer dan 3 x 250 mg clavulaanzuur per etmaal toe te dienen. Met Augmentin® in de gewichtsverhouding 1:2 betekent dit 3 x 500 mg amoxicilline. Wanneer hogere doses nodig zijn moet met amoxicilline worden aangevuld. Preparaten met andere verhoudingen zijn evenwel in ontwikkeling. Voor de toegepaste doseringen wordt verwezen naar de bijsluiter.

Indicaties

Over Augmentin® zijn al verschillende publikaties verschenen en het onderzoek is nog in volle gang. Klinisch onderzoek heeft vooral plaatsgevonden in centra in Engeland en Japan, onder andere bij patiënten met urineweginfecties, infecties van de luchtwegen en gonorrhoe.^{15 16 17} Ook Nederlands onderzoek is gepubliceerd betreffende infecties met penicillinasevormende gonokokken en *H. influenzae*.^{18 19} Augmentin® kan worden toegepast bij behandeling van infecties door bacteriën die door vorming van een β -lactamase resistent zijn of zijn geworden tegen amoxicilline en andere β -lactam-antibiotica maar waarbij de betrokken lactamasen wel gevoelig zijn voor clavulaanzuur. *Dit betekent wel dat de combinatie alleen moet worden gebruikt op geleide van gevoeligheidsbepalingen in vitro*. De verleiding zal groot zijn dit middel, in strijd met de hierboven (cursief) weergegeven regels, in de algemene praktijk op ruime schaal te gaan toepassen. Bij een te ruime toepassing zal mogelijk, zoals helaas bij de andere antibacteriële farmaca is ervaren, ontwikkeling van bacteriële resistentie niet uitblijven.

SAMENVATTING

In de praktijk gaat men steeds meer hinder ondervinden van bacteriële resistentie tegen penicillinen. Resistentie van colibacteriën tegen ampicilline en amoxicilline en van stafylokokken tegen penicilline is nu een algemeen voorkomend verschijnsel.

Ook bij gonokokken en *H. influenzae* komt nu vrij veel resistentie voor. Zoals is gebleken worden deze resistenties grotendeels veroorzaakt

door de bacteriële produktie van β -lactamase.
 Bij de penicillinen tekent zich een nieuwe ontwikkeling af door de recente ontdekking van stoffen die de werking van β -lactamase blokkeren. Gecombineerd gebruik van een β -lactamaseremmer met een β -lactam-antibioticum heeft tot gevolg dat infecties van deze resistente bacteriën in principe weer behandelbaar worden met dit β -lactam-antibioticum. Clavulaanzuur is momenteel het

best onderzocht. Gecombineerd met amoxicilline (Augmentin®) is het effectief gebleken bij de meeste infecties veroorzaakt door bacteriën die door vorming van β -lactamase tegen amoxicilline resistent zijn of zijn geworden.

Gebruik in situaties zonder dat gevoeligheidsonderzoek in vitro wordt uitgevoerd kan er echter toe leiden dat resistentie ontstaat waardoor de waarde van dit middel weer verloren gaat.

TOENEMENDE RESISTENTIE TEGEN SULFADOXINE/PYRIMETHAMINE (FANSIDAR®)

Kortgeleden werd, mede in verband met het probleem van de chloroquineresistente malaria tropica, in het Geneesmiddelenbulletin 16 (1982) nr 1 een artikel gewijd aan het betrekkelijk nieuwe combinatiepreparaat sulfadoxine/pyrimethamine (Fansidar®).

De laatste tijd is gebleken dat ook voor dit middel in toenemende mate resistentie is ontstaan. Fansidar-resistente malaria tropica is vooral waargenomen in vluchtelingenkampen in Thailand, langs de grens met Cambodja.^{1 2} Verder is resistentie gerapporteerd vanuit Brazilië,³ Tanzania,^{4 5} Papua-Nieuw-Guinea^{8 9} en Indonesië (daar vermoedelijk vanuit Nieuw-Guinea geïmporteerd).¹⁰

In verband met deze ontwikkeling zal over enige tijd een nieuwe uitgave verschijnen van het GHI-bulletin 'Malaria profylaxe' met bepaalde richtlijnen voor het gebruik. Omstreeks die tijd zal ook een aanvullend artikel hierover in het Geneesmiddelenbulletin worden gepubliceerd.

Gezien het grote belang ervan heeft de Redactiecommissie het wenselijk geoordeeld reeds nu de aandacht te vestigen op dit probleem. In afwachting van het GHI-bulletin volgt daarom een herhaling van de beperkte indicatie zoals die in het vorige artikel is gesteld. Deze luidt dat Fansidar alleen dient te worden gebruikt bij verdenking van een chloroquineresistente *Plasmodium falciparum*-infectie of wanneer de kans op besmetting hiermee bestaat. Fansidar komt daarom alleen in aanmerking:

- bij de behandeling van malaria tropica bij patiënten die in gebieden hebben gereisd waar chloroquineresistentie voorkomt; wekelijkse controle van het bloed gedurende vier weken wordt daarbij aanbevolen;
- ter profylaxe bij reizigers die dergelijke gebieden kortdurend, d.w.z. korter dan vier maanden, zullen gaan bezoeken (althans voorlopig, in afwachting van de binnenkort te publiceren nieuwe richtlijnen).

Literatuur op aanvraag verkrijgbaar

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen	Dr H.A. van Geuns, Leidschendam	Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam	Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen	Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam	Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage	Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
S. Flikweert, Nijkerk	Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam	Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
	Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	Dr P. Siderius, Leidschendam
	Dr J. Lubsen, Rotterdam	Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
	Dr H. Mattie, Leiden	R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: J.H. de Haan, Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen
 Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne