
DOSERING VAN TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLEPREPARATEN

VRAAG

Wat is de effectieve en veilige dosis van trimethoprim-sulfamethoxazolepreparaten?

ANTWOORD

In België zijn verschillende preparaten op de markt waarbij trimethoprim gecombineerd wordt met sulfonamiden. In de diergeneeskunde wordt de combinatie vaak gebruikt ter behandeling van pyodermie, endometritis, prostatitis, urineweginfecties, endocarditis, septikemie en bronchopneumonie.

Trimethoprim en sulfonamiden worden gecombineerd omwille van hun synergistische remming van de foliumzuursynthese. Enerzijds remt trimethoprim het dihydrofolaatreductase, anderzijds zorgen sulfonamiden voor een competitieve remming van dihydroproteïnezuursynthetase. Deze remming is selectief voor bacteriële enzymen. Bovendien halen zoogdieren, in tegenstelling tot vele pathogene bacteriën, foliumzuur uit voeding en is de synthese ervan minder belangrijk. Dit resulteert in een brede therapeutisch toxische marge (Rubin en Swartz 1980; Van Duijkeren, Vulto, Van Miert, 1994).

Beide antimicrobiële middelen worden na orale toediening goed geabsorbeerd uit het gastro-intestinale stelsel. Sulfonamiden kennen omwille van hun zwak zuur karakter een uitgebreide weefseldistributie; de mate van deze distributie is sterk afhankelijk van het soort sulfonamide. Ook trimethoprim kent een goede weefseldistributie. De eliminatie van beide preparaten, metabolieten en onveranderde molecule gebeurt voornamelijk via de nieren. Hierdoor wordt de combinatie vaak ook toegepast ter behandeling van een urineweginfectie (Masters et al., 2003).

Afzonderlijk toegediend zijn de antibiotica bacteriostatisch, waarbij deze bacteriostatische werking tijdsafhankelijk is. Door de combinatie van beide wordt een bactericide werking bekomen die concentratie-afhankelijk is (Bushby, 1973). Op basis van

empirisch onderzoek werd bepaald dat de optimale verhouding in vitro 1/20 (trimethoprim/sulfonamide) bedraagt. In de humane geneeskunde werden daarvoor preparaten met een 1/5 (trimethoprim/sulfonamide) gebruikt om de optimale concentratie van 1/20 in het plasma te bereiken. Deze correlatie gaat echter niet op bij diergeneeskundig gebruik omwille van speciesverschillen voor wat betreft biologische beschikbaarheid, distributievolume en halfleven. In een onderzoek van Bushby (1980) werd wel aangetoond dat verschillende verhoudingen trimethoprim-sulfonamide aanleiding kunnen geven tot significant synergisme, waardoor preparaten met een 1/5-verhouding wel degelijk effectief kunnen zijn (Masters et al., 2003; Van Duijkeren, et al., 1994).

De aanbevolen dosis trimethoprim-sulfadiazine voor honden en katten is volgens de bijsluiter eenmaal daags 30 mg/kg TMP/SDZ (5 mg/kg trimethoprim, 25 mg/kg sulfadiazine). Messinger en Beale (1993) onderzochten het verschil in effectiviteit tussen een eenmaal daagse en een tweemaal daagse toediening van 30 mg/kg ter behandeling van pyodermie bij de hond. Beide doseringen werden als effectief en veilig beschouwd. Bij de eenmaal daagse toediening was 38,5% van de honden genezen na drie weken en 76,9% na zes weken. Bij de tweemaal daagse toediening was 57,1% genezen na drie weken en 78,6% na zes weken (Messinger en Beale, 1993). Er zijn geen andere soortgelijke wetenschappelijke publicaties waarin het verschil in effectiviteit bij een verschillende dosering nagegaan wordt. De aanbevolen dosering varieert tussen 15 en 40 mg/kg/dag. Deze doseringen werden empirisch bepaald op basis van klinische efficaciteit en zijn daarom niet de meest optimale doseringen.

Als conclusie kan gesteld worden dat ondanks de brede therapeutisch toxische marge het toedienen van een dosering hoger dan de aanbevolen dosering meestal weinig zinvol is, gezien het tijdsafhankelijk karakter van deze preparaten, met tijd boven de minimale inhibitorische concentratie ($T > MIC$) als indicator voor efficaciteit.

RISICO OP BIJWERKINGEN VAN TRIMETHOPRIM-SULFONAMIDECOMBINATIES

VRAAG

Wat is het risico op bijwerkingen bij de aanbevolen dosering?

ANTWOORD

Bijwerkingen bij de toediening van trimethoprim-sulfonamidecombinaties zijn vaak toe te schrijven aan het sulfonamide. Er kunnen twee types bijwerkingen voorkomen: dosisafhankelijke bijwerkingen en idiosyncratische bijwerkingen.

De dosisafhankelijke bijwerkingen worden veroorzaakt door de farmacologische werking van het sulfonamide zelf, namelijk het remmen van de foliumzuursynthese. Dergelijke bijwerkingen omvatten schildklieronderdrukking, niet-regeneratieve anemie en hematurie. De schildklieronderdrukking wordt veroorzaakt door de reversibele onderdrukking van het thyroïd peroxidase. Bij honden wordt een vermindering in serum-trijodothyroxine, thyroxine en vrij thyroxine waargenomen bij een dosering van 30mg/kg tweemaal daags gedurende zes weken ter behandeling van pyodermie (Daminet en Ferguson, 2003). De anemie wordt veroorzaakt door folaatdeficiëntie. Honden waaraan 30-60mg/kg TMP/SDZ wordt toegediend vertonen in sommige gevallen een normocytische, normochrome en niet-regeneratieve anemie (Fox et al. 1993; Weiss en Adams 1987). De hematurie wordt veroorzaakt door de vorming van onoplosbare kristallen in urine met een zure pH. Bij honden werden er nog geen klinische gevallen gerapporteerd van hematurie. Een mogelijke verklaring is acetylatie gevolgd door desacetylatie bij de hond, waardoor de N-acetylmetaboliet niet geëxcreteerd wordt. Deze metaboliet zou aan de basis liggen van de kristalvorming (Trepanier et al., 1997).

In tegenstelling tot de dosisafhankelijke bijwerkingen worden idiosyncratische bijwerkingen reeds gezien bij standaarddoseringen volgens de bijsluiters. Typisch verschijnen deze bijwerkingen pas na vijf dagen of langer na de opstart van de therapie. Daarnaast is het ook mogelijk dat de bijwerkingen zich pas manifesteren na het beëindigen van de therapie. De idiosyncratische bijwerkingen omvatten koorts, polyarthropathie, huiduitslag, hepatotoxiciteit, trombocytopenie, neutropenie, hemolytische anemie, uveïtis, lymfadenopathie, zwelling van het gezicht en proteïnurie. Minder frequent voorkomend zijn pancreatitis, meningitis, focale retinitis, gezichtsverlamming en polymyositis. De algemene incidentie van idiosyncratische bijwerkingen bedraagt 0,25% (Trepanier, 2004).

Bijzonder is het voorkomen van keratoconjunctivitis sicca (KCS). Deze bijwerking is zowel dosis- als tijdsafhankelijk. KCS komt vaak samen voor met andere systemische effecten, zoals koorts, trombocytopenie of hepatopathie. De oorzaak van KCS zou te wijten zijn aan de structuur van de component, namelijk de stikstofbevattende pyridine-ring. Structuurgerelateerde geneesmiddelen, zoals fenazopyridine, geven namelijk ook aanleiding tot dezelfde cytotoxiciteit ter hoogte van het traanklierweefsel (Slatter, 1973). De incidentie van keratoconjunctivitis sicca bedraagt 15% bij honden en zou bij het onmiddellijk stopzetten van de behandeling met sulfonamiden reversibel zijn. Het is dus aangeraden om zowel voor als tijdens de behandeling met sulfonamiden de traanproductie te meten zodat op tijd kan ingegrepen worden (Trepanier, 2004).

REFERENTIES

- BCFIvet. Accessed 25/08/2019. <https://www.vetcompendium.be/nl>.
- Bushby S. R. M. (1973). Trimethoprim-sulfamethoxazole: in vitro microbiological aspects. *The Journal of Infectious Diseases* 128, 442-462.
- Daminet S., Duncan C., Ferguson D. C. (2003). Influence of drugs on thyroid function in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 463-472.
- Fox L. E., Ford S., Alleman A. R., Harvey J. W., Homer B. L. (1993). Aplastic anemia associated with prolonged high-dose trimethoprim-sulfadiazine administration in two dogs. *Veterinary Clinical Pathology* 22, 89-92.
- Masters P. A., O'Bryan T. A., Zurlo J., Miller D. Q., Joshi N. (2003). Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Journal of American Medical Association Internal Medicine* 163, 402-410.
- Messinger L. M., Beale K. M. (1993). A blinded comparison of the efficacy of daily and twice daily trimethoprim-sulfadiazine and daily sulfadimethoxine-ormetoprim therapy in the treatment of canine pyoderma. *Veterinary Dermatology* 4, 13-18.
- Rubin R. H., Swartz M. N. (1980). Trimethoprim-sulfamethoxazole. *New England Journal of Medicine* 303, 426-432.
- Slatter D. H. (1973). Keratoconjunctivitis sicca in the dog produced by oral phenazopyridine hydrochloride. *Journal of Small Animal Practice* 14, 749-772.
- Trepanier L. A. (2004). Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27, 129-138.
- Trepanier L. A., Ray K., Winand N. J., Spielberg S. P., Cribb A. E. (1997). Cytosolic arylamine N-acetyltransferase (NAT) deficiency in the dog and other canids due to an absence of NAT genes. *Biochemical Pharmacology* 54, 73-80.
- Van Duijkeren E., Vulto A. G., Van Miert A. S. (1994). Trimethoprim/sulfonamide combinations in the horse: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 17, 64-73.
- Weiss, D. J., Adams L. G. (1987). Aplastic anemia associated with trimethoprim-sulfadiazine and fenbendazole administration in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191, 1119-1120.

Apr. S. Rutjens en Prof. dr. M. Devreese
 Vakgroep Farmacologie, Toxicologie en Biochemie,
 Faculteit Diergeneeskunde, UGent
 Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke