

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/14741>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

Als bij het histologisch onderzoek bij het bestaan van Pap IV of Pap V geen premaligne of maligne afwijking wordt aangetoond, dient nadrukkelijk te worden gezocht naar een premaligne of maligne afwijking van het ectocervicale gedeelte van de portio waarvan geen biopt genomen werd, van de vagina en het corpus uteri, en verder van de tuba en zelfs van het ovarium. De uitslagen Pap IV en Pap V mogen niet onverklaard blijven! Als in de uitstrijk van een nog menstruerende vrouw atypische endometriumcellen worden aangetroffen, dient naar adenocarcinoma corporis uteri te worden gezocht; bij de vrouw in de menopauze is het voorkomen van endometriumcellen zonder meer al een indicatie voor gefractioneerde curettage.

Samenvattend: men dient bij de volgende uitslagen als volgt te handelen.

Pap I: herhalen van cytologisch onderzoek na 1 of 3 jaar (dan bij voorkeur met tweemaal Pap I binnen een halfjaar als uitgangspunt).

Pap II: herhalen van cytologisch onderzoek na 6 maanden of 1 jaar; als tweemaal Pap I is verkregen, opnieuw handelen zoals bij Pap I.

Pap III A: herhalen van cytologisch onderzoek na 2 of 3 maanden (evt. na behandeling van klinisch vastgestelde colpitis en (of) cervicitis); pas na tweemaal Pap II óf tweemaal Pap I handele men zoals bij Pap II of Pap I is aangegeven.

Pap III B: histologisch onderzoek, direct of pas na bevestiging na 1 maand.

Pap IV en V: histologisch onderzoek

N.B.: Atypische endometriumcellen, maar ook endometriumcellen zonder meer gevonden bij vrouwen in de postmenopauze, geven verdenking voor adenocarcinoma corporis uteri en moeten aanleiding zijn tot gefractioneerde curettage.

LITERATUUR

JANSSENS, J. en J. W. OOSTERHUIS (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 2049.

LAMMES, F. B. (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 1857.

LINTHORST, G. en A. C. M. VAN LINDERT (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 1231.

Mei 1979

BIJWERKINGEN VAN GENEESMIDDELEN

Ototoxiciteit van erytromycine

W. F. VAN MARION¹, J. W. M. VAN DER MEER¹, M. W. KALFF², S. M. SCHICHT² EN E. A. BAARSMA³

Inleiding

Erytromycine wordt in het algemeen beschouwd als een weinig toxisch antibioticum (KUCERS en BENNETT 1975). Bij orale toediening echter zijn misselijkheid, braken en diarree vrij vaak voorkomende bijwerkingen; ook is de intramusculaire injectie pijnlijk. Het in Nederland niet verkrijgbare erytromycine-estolaat is bovendien hepatotoxisch (Editorial 1961). De laatste jaren werd enige malen op reversibele ototoxiciteit van erytromycine gewezen (MINTZ e.a. 1973; ECKMAN e.a. 1975; QUINNAN en McCABE 1978).

Onlangs ontstond bij 3 patiënten in ons ziekenhuis een reversibel perceptief gehoorverlies tijdens erytromycinetoediening. Onbekendheid met deze bij-

werking leidde er toe, dat aanvankelijk geen verband met erytromycinetoediening is gelegd. Het lijkt daarom zinvol deze ervaring mede te delen.

Ziektegeschiedenissen

Patiënte A, een meisje van 17 jaar, wordt sinds december 1975 driemaal per week behandeld met hemodialyse wegens terminale nierinsufficiëntie op basis van chronische pyelonephritis in een eenzijdig aangelegde nier. In verband met geïnfecteerde huidlaesies werd zij sinds november 1977 behandeld met 2 dd 500 mg erytromycine (als erytromycine-stearaat) per os gedurende zes weken en daarna 4 dd 500 mg per os gedurende twee weken. Zes dagen na de eerste toediening van de hogere dosis erytromycine bespeurde zij gehoorverlies. Een week hierna werd een audiogram gemaakt, dat 40 dB perceptief gehoorverlies in het spraakgebied en meer dan 40 dB in de hogere frequenties aantoonde. Het spraakaudiogram toonde beiderzijds een curve van normale steilheid en een 50% discriminatiescore bij 40 dB boven de normale waarde. De tone-decaytest bleek beiderzijds negatief te zijn. De M. stapedius-reflexdrempel bleek beiderzijds in de buurt van 85 tot 90

¹Afdeling Infectieziekten (hoofd: prof. dr. R. VAN FURTH), ²afdeling Nierziekten (hoofd: prof. dr. J. DE GRAEFF) en ³afdeling Keel-, neus- en oorheelkunde (hoofd: prof. dr. P. H. SCHMIDT), Academisch Ziekenhuis, Leiden.

dB te liggen voor 500, 1000 en 2000 Hz, zodat regressie bestaat. Twee dagen na het staken van de erytromycine-toediening was het gehoor normaal, hetgeen audiometrisch werd bevestigd (fig. 1 a, b, c, d).

Patiënt B, een 58-jarige man, wordt sinds januari 1975 tweemaal per week gedialyseerd wegens nierinsufficiëntie op basis van bilaterale schorsnecrose. In verband met een vermeende penicilline-allergie werd een infectie van zijn boviene shunt behandeld met erytromycine in een dosering van 4 dd 500 mg als erytromycine-stearaat per os. Acht dagen na het begin van de therapie ontstond gehoorverlies; het toondrempelaudiogram toonde een bilateraal perceptief verlies van 60 dB. Aan erytromycine als oorzaak werd niet gedacht en het toedienen van dit medicament werd dan ook pas 11 dagen later gestaakt. Twee dagen na het staken van de erytromycine verbeterde het gehoor en dit werd audiometrisch bevestigd. Ruim 3 weken later werd bij meting een vrijwel normaal gehoor geconstateerd (fig. 2 a, b, c, d).

Patiënt C, een 35-jarige man, wordt sinds juli 1973 tweemaal per week gedialyseerd wegens nierinsufficiëntie

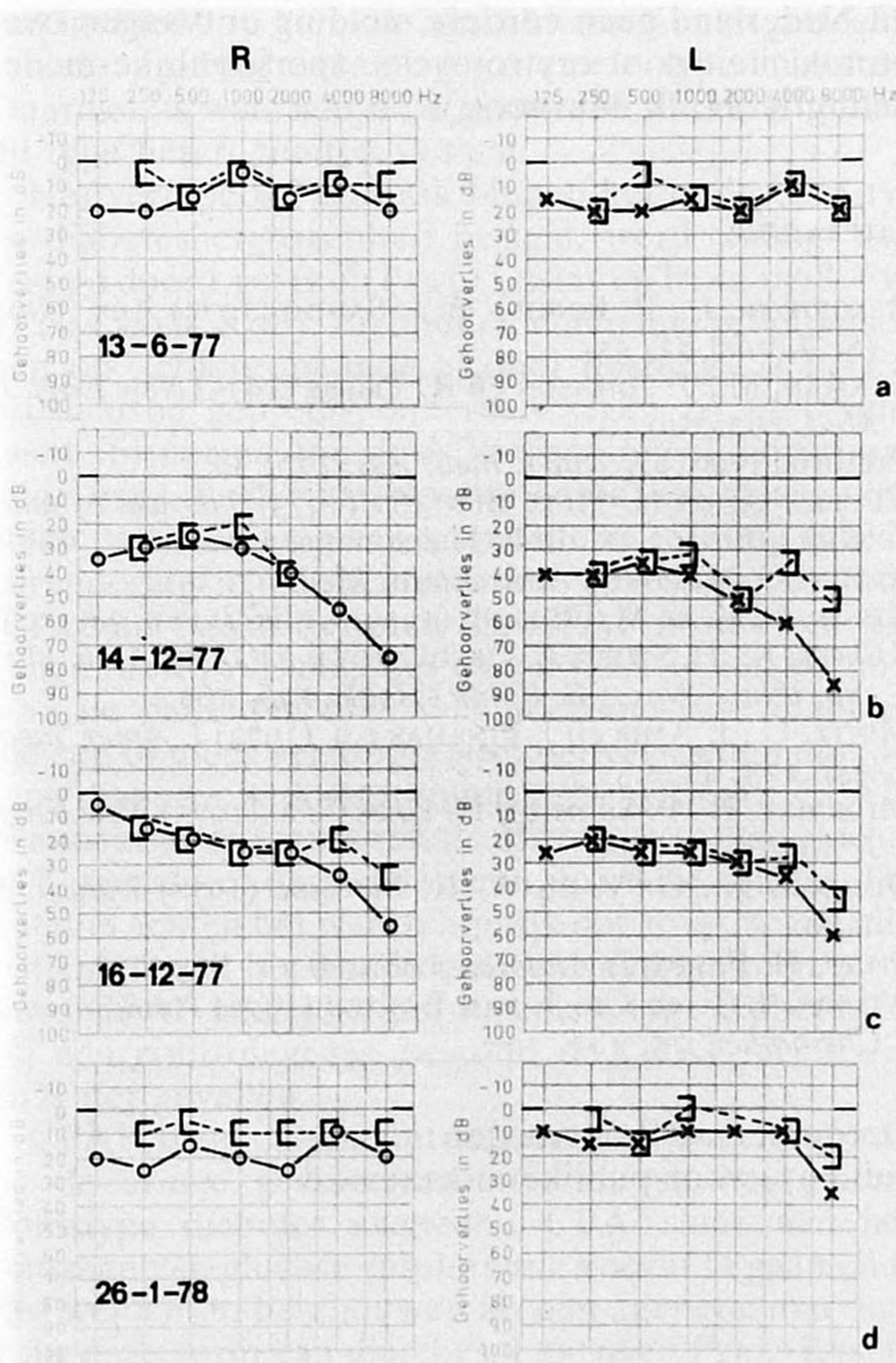


Fig. 1. Toondrempelaudiogrammen van pat. A. Na behandeling van de otitis media in juni 1977 werd een normaal audiogram geregistreerd (a). Tijdens het gebruik van 2 g erytromycine per dag in december 1977 is er een matig gehoorverlies (b). Na het staken van de erytromycine wordt het gehoor weer normaal (c en d).

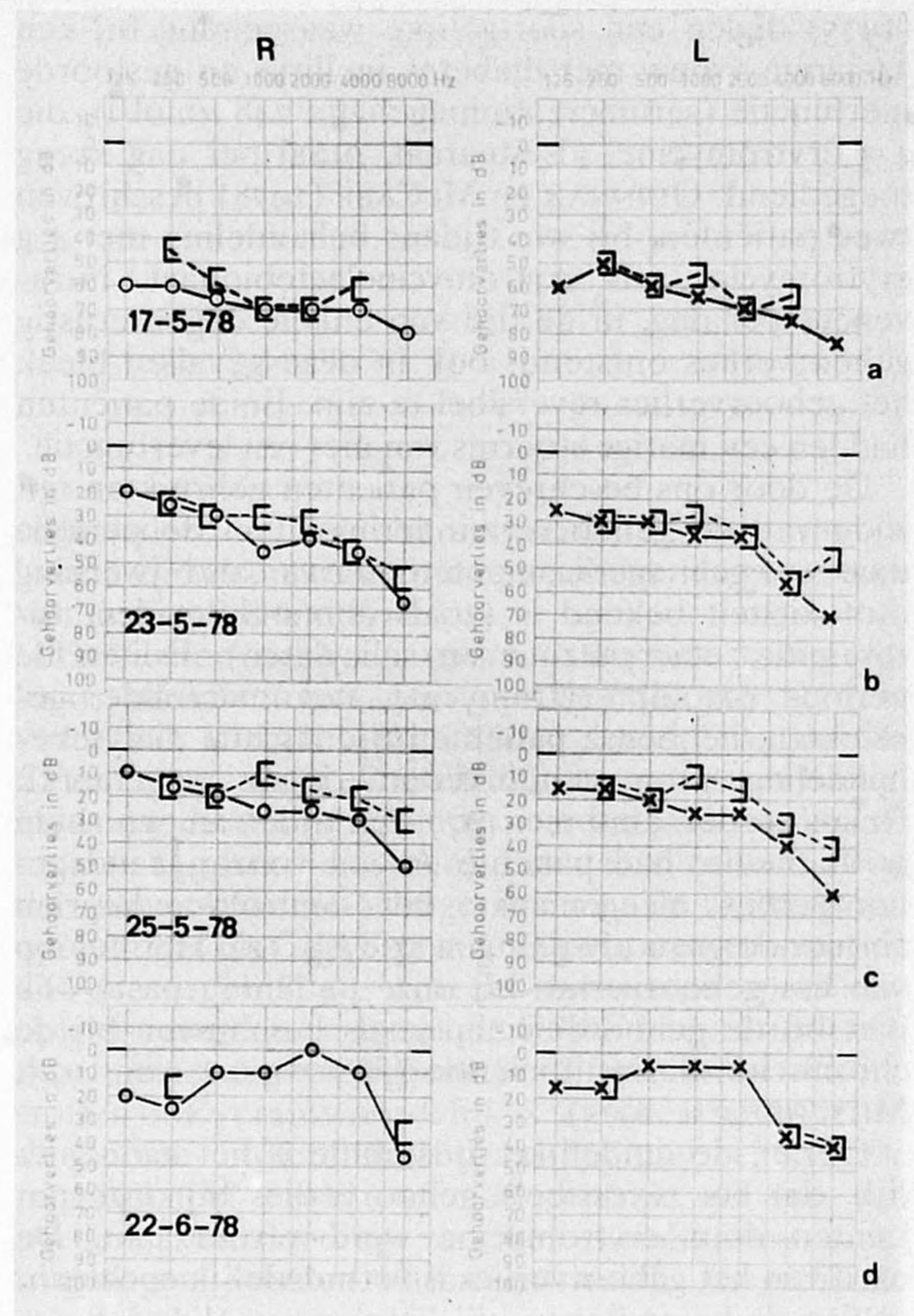


Fig. 2. Toondrempelaudiogrammen van pat. B. perceptief gehoorverlies tijdens het gebruik van 2 g erytromycine per dag (a). Na het staken van de erytromycine wordt het gehoor weer normaal (b, c, en d).

op basis van chronische pyelonephritis. Een infectie van de Scribner-shunt werd wegens penicilline-allergie behandeld met 4 dd 500 mg erytromycine, als erytromycine-stearaat, per os. Vier dagen na het begin van de behandeling klaagde hij over oorsuizen en slechthorendheid. Na het staken van het erytromycinegebruik verdwenen deze klachten; audiogrammen werden niet gemaakt.

Bij alle patiënten werd de hemodialyse tijdens de behandeling met erytromycine gecontinueerd.

Beschouwing

Bij dieren werd beschadiging van haarcellen waargenomen na applicatie van erytromycine in het middenoor (KÜPPER e.a. 1970; STUPP 1972). Tot heden werd ototoxiciteit van erytromycine door toediening per infusie bij vijf patiënten beschreven. MINTZ e.a. (1973) namen bij twee patiënten, die wegens bacteriële endocarditis werden behandeld, kort na de infusie van 4,2 g erytromycine, als erytromycine-lactobionaat, een gehoorverlies waar van ongeveer 50 dB. Beide patiënten hadden een normale nierfunctie. Vijf tot acht dagen na het staken van de erytromycine-toediening herstelde zich het gehoor. ECKMAN e.a.

(1975) deden een soortgelijke waarneming bij een 34-jarige vrouw met diabetes mellitus en gestoorde nierfunctie (serumcreatininegehalte $248 \mu\text{mol/l}$), die 4 g erytromycine, als steeraat, oraal per dag kreeg toegediend. QUINNAN en McCABE (1978) beschreven twee patiënten, bij wie tijdens behandeling met 4 g erytromycine, als erytromycinelactobionaat, intraveneus per dag, in de tijd van enkele dagen ernstig gehoorverlies ontstond; ook in deze gevallen bleek het gehoorverlies reversibel te zijn. Beide patiënten hadden een matige stoornis van nier- en leverfunctie.

De door ons beschreven patiënten gebruikten ten tijde van de gehoorvermindering of in de periode daarvoor geen medicamenten waarvan als bijwerking ototoxiciteit bekend is (zoals aminoglycosiden, furosemide, etacrynezuur en salicylaten). Buiten de periode dat zij erytromycine, een macrolide, gebruikten, hebben 2 patiënten tijdens hun dialysebehandeling geen gehoorveranderingen opgemerkt. Reeds eerder, eind mei 1977, ten tijde van een acute otitis media, had patiënte A een voorbijgaand gehoorverlies meegemaakt; het controle-audiogram vertoonde geen afwijkingen (zie fig. 1a). Het beloop van het gehoorverlies bij onze patiënten paste ook niet bij de gehoordefecten zoals beschreven bij de chronische nierinsufficiëntie (BERGSTROM e.a. 1973; MITSCHKE e.a. 1975).

Gezien de duidelijke tijdsrelatie is het aannemelijk, dat het reversibele gehoorverlies bij onze patiënten door erytromycine werd veroorzaakt. De aard van het gehoorverlies is vermoedelijk cochleair, gezien de bevindingen bij dierproeven (KÜPPER e.a. 1970; STUPP 1972); de audiometrische bevindingen bij patiënte A pleiten hier eveneens voor. Onze patiënten hadden geen eigen nierfunctie meer en ondervonden de bijwerking bij een lagere dosering erytromycine (2 g dd) dan tot dusver was gerapporteerd.

Erytromycine wordt voornamelijk door de lever geëlimineerd. De halfwaardetijd in serum bij patiënten met een normale nierfunctie is 1,4 uur. Bij anurie is de halfwaardetijd 5-6 uur, op grond waarvan sommige auteurs geen of slechts geringe dosisvermindering adviseren (KUNIN en FINLAND 1959; KUNIN 1967; WILSON en VAN BOXTEL 1978); niettemin moet bij deze halfwaardetijd een niet onaanzienlijke cumulatie plaatsvinden. Bij onze patiënten zonder eigen nierfunctie moet de plasmaconcentratie hoog geweest zijn. Bij de door MINTZ gerapporteerde patiënten was de plasmaconcentratie hoog door de

hoge dosis parenteraal toegediende erytromycine. Op grond van deze overwegingen lijkt een relatie tussen de erytromycineconcentratie in het serum en de ototoxiciteit waarschijnlijk te zijn. Van de waarschijnlijkheid van deze relatie is de geschiedenis van patiënte A een voorbeeld, bij wie gehoorverlies optrad 6 dagen na verhoging van de dosis erytromycine van 1 naar 2 g per dag, terwijl zij daarvoor gedurende zes weken 1 g erytromycine gebruikte zonder gehoorvermindering. Een cumulatief dosiseffect lijkt, mede gezien de door MINTZ gerapporteerde patiënten, onwaarschijnlijk te zijn.

Bij de ototoxiciteit van erytromycine speelt de ester geen rol. Het door ECKMAN e.a. (1975) en door ons gebruikte erytromycinestearaat is een zout waaruit na dissociatie in het duodenum de erytromycinebase voor resorptie beschikbaar komt. Of de ototoxiciteit door erytromycine zelf of door een metaboliet veroorzaakt wordt, is onbekend. Hemodialyse lijkt het ontstaan van het gehoorverlies niet te verhinderen.

Bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen werd uit Nederland geen eerdere melding ontvangen over ototoxiciteit door erytromycine (persoonlijke mededeling R. H. B. MEYBOOM).

LITERATUUR

- BERGSTROM, L., P. JENKINS en I. SANDO (1973) *Ann. Otol. (St. Louis)* 82, 555.
ECKMAN, M., T. JOHNSON en R. TRIERS (1975) *New Engl. J. Med.* 292, 649.
Editorial (1961) *J. Amer. med. Ass.* 178, 58.
KUCERS, A. en N. MCK. BENNETT (1975) *The use of antibiotics*, bl. 303. 2e druk. Heinemann, Londen.
KUNIN, C. M. (1967) *Ann. intern. Med.* 67, 151.
KUNIN, C. M. en M. FINLAND (1959) *J. clin. Invest.* 38, 1509.
KÜPPER, K., H. STUPP, A. ORSULAKOV e.a. (1970) *Arch. klin. exp. Ohr-, Nas-, u. Kehlk.-Heilk.* 196, 169.
MINTZ, U., J. AMIR en J. PINKHAS e.a. (1973) *J. Amer. med. Ass.* 225, 1122.
MITSCHKE, H., P. SCHMIDT, H. KAPSA e.a. (1975) *New Engl. J. Med.* 292, 1062.
QUINNAN Jr., G. V. en W. R. McCABE (1978) *Lancet* I, 1160.
STUPP, H. F. (1972) *Audiology (Basel)* 11, Suppl. 17.
WILSON, J. T. en CH. J. VAN BOXTEL (1978) *Antibiot. and Chemother.* 25, 181.

December 1978 ontvangen
Juli 1979 voor publikatie aanvaard