

## Indicatie

Behandeling van acute lage urineweginfecties, veroorzaakt door nitrofurantoïne gevoelige micro-organismen.

Langdurige behandeling van lage urineweginfecties tot 6 maanden (soms langer), enkel als er geen geschikt alternatief is.

Ook is nitrofurantoïne geregistreerd als kortdurende profylaxe bij transurethrale ingrepen (o.a. katheterisatie, cystoscopie) of bij operatieve ingrepen aan de urinewegen. Deze laatste indicatie wordt hier niet besproken.(1-3)

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Nitrofurantoïne in de gereguleerde afgifte vorm** wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van acute ongecompliceerde lage urineweginfecties bij ouderen.

Volgens de NHG- standaard is, afhankelijk van de patiëntkenmerken, fosfomycine of trimethoprim tweede keus bij acute lage urineweginfecties.(4)

**Nitrofurantoïne voor langdurig gebruik** wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd, maar alleen als er geen enkel ander alternatief is, wegens ernstige bijwerkingen die vaker bij ouderen worden gemeld, met name neurotoxiciteit.

**Dosering:** noodzaak van dosisaanpassing op basis van leeftijd is niet bestudeerd, maar gezien de farmacokinetiek zijn hier geen aanwijzingen voor. Bij een creatinineklaring <60 ml/minuut is nitrofurantoïne volgens de bijsluitertekst gecontraïndiceerd.(1-3) Bij de meest recente Beers criteria is deze grens verlaagd naar <30 ml/min.(5)

**Gebruiksgemak:** de gebruiksfrequentie van het preparaat met gereguleerde afgifte (Furabid 100 mg) is 2dd1. De capsules mogen niet worden fijn gemaakt of opengebrosen.

Volgens de KNMP is bij ernstige slikproblemen nitrofurantoïne suspensie LNA 10mg/mL een alternatief.(6)

Furadantine MC (50 en 100 mg) en de suspensie moeten bij de acute indicatie 4dd worden ingenomen en zijn daardoor niet gebruiksvriendelijk.

Bij de chronische indicatie: 1dd 50–100 mg voor het slapen gaan.

**Stoppen van de medicatie:** patiënten moeten er op geattendeerd worden de kuur volledig af te maken, ook bij snelle vermindering van de klachten.

**Ervaring:** er zijn geen RCTs gevonden specifiek bij ouderen. Er is uitgebreide praktijkervaring.

**Effectiviteit:** er zijn geen gecontroleerde studies specifiek bij ouderen gevonden.

**Bijwerkingen:** bij ouderen worden vaker zeldzame maar ernstige bijwerkingen gemeld zoals neurotoxiciteit, pulmonaire toxiciteit (0.12%) en hepatotoxiciteit (0.03%) vooral bij langdurig (>1 maand) gebruik en oudere vrouwen. Ook kunnen reeds bestaande longaandoeningen verergeren.(1,2,7,8) De Beers Criteria adviseren om chronisch

gebruik bij ouderen te vermijden vanwege risico op pulmonaire en hepatische toxiciteit.(5)

Andere zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn benigne intracraniële hypertensie, superinfectie door schimmel of resistente bacteriën in het urogenitale stelsel en (kortdurende) alopecia.(1-3)

**Interactiepotentieel:** middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).(1-3)

**Farmacokinetiek:** er zijn geen studies specifiek bij ouderen gevonden.

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

*Acute lage urineweginfecties:* gewone capsule en suspensie: 50 mg 4x/dag óf capsule met gereguleerde afgifte (Furabid): 100 mg 2x/dag.

De behandelduur is 5 dagen bij vrouwen en 7 dagen bij mannen, patiënten met diabetes mellitus, een verminderde weerstand of afwijkingen aan de nieren of urinewegen (incl. verblijfskatheter en neurologische blaasstoornissen) óf tot tenminste 3 dagen nadat geen infectie meer aantoonbaar is in de urine.(1-3)

*Langdurige behandeling van lage urineweginfecties (continue profylaxe):* gewone capsule of suspensie: 50–100 mg voor het slapen gaan.

### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Onbekend.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Bij een creatinineklaring <30 mL/min moet het gebruik worden vermeden, omdat er dan geen bactericide concentratie in de urine wordt bereikt en er kans op accumulatie van het geneesmiddel is.(5,6,9)

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Doseringsaanpassing is niet nodig. Wel dienen patiënten met een leverfunctiestoornis nauwlettend gecontroleerd te worden op tekenen van hepatitis (vooral bij langdurig gebruik).(1,2)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

De doseringsfrequentie verschilt per indicatie en kan uiteenlopen van 1 tot 4 keer per dag. De gebruiksfrequentie van het preparaat met gereguleerde afgifte (Furabid 100 mg) bij de acute indicatie is 2dd1. De capsules mogen niet worden fijn gemaakt of opengebroken.

Volgens de KNMP is bij ernstige slikproblemen nitrofurantoïne suspensie LNA 10mg/mL een alternatief. Furadantine MC (50 en 100 mg) en de suspensie moeten bij de acute indicatie 4dd worden ingenomen en zijn daardoor niet gebruiksvriendelijk.(6)

Bij de chronische indicatie: 1dd 50–100 mg voor het slapen gaan.

Capsules worden bij voorkeur ingenomen met melk, yoghurt of voedsel. Dit vergroot het gebruiksgemak, omdat het kan helpen de capsule beter door te slikken. Bij slikproblemen kan men de capsule uiteen laten vallen in water of op een lepel met water leggen, zodat de capsule zachter wordt.(10) De suspensie schudden voor gebruik.

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Patiënten moeten er op geattendeerd worden de kuur volledig af te maken, ook bij snelle vermindering van de klachten. Nitrofurantoïne kan in één keer worden gestopt en hoeft niet te worden afgebouwd.

Tijdens behandeling met nitrofurantoïne kunnen zich long- en levercomplicaties voordoen die levensbedreigend zijn. Bij optreden dient men direct de behandeling te staken. Chronische pulmonale reacties (inclusief longfibrose en diffuse interstitiële pneumonitis) kunnen zich sluipend ontwikkelen en komen voornamelijk bij ouderen voor.(1,2)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Er zijn geen RCTs gevonden die specifiek ouderen bestuderen. In twee meta-analyses worden alle leeftijden geïncludeerd en wordt er geen onderscheid gemaakt.(11,12)

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2017)**

65-74 jaar: 15.073 mannen en 96.928 vrouwen.

≥75 jaar: 23.582 mannen en 119.300 vrouwen.

Furadantine MC is sinds 1969 en Furabid sinds 1994 in de handel.(1,2)

## **Effectiviteit**

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?**

Er zijn geen gecontroleerde studies specifiek bij ouderen gevonden.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Nee, klachten nemen binnen een halve dag tot 2 dagen af. Een kuur duurt gemiddeld 5 tot 7 dagen.(1-3)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Onbekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Er zijn geen gecontroleerde studies betreffende bijwerkingen bij ouderen gevonden. In een retrospectief onderzoek is de frequentie van ernstige pulmonaire en hepatische bijwerkingen bij ouderen (65+ jaar) bestudeerd. Er werden 3400 patiënten geïnccludeerd waarvan 641 patiënten geïdentificeerd werden met mogelijke nitrofurantoïne-geassocieerde bijwerkingen. In totaal werd 0.7% (25/3400) van de gevallen geïnclassificeerd als een mogelijk ernstige pulmonaire of hepatische nitrofurantoïne-geïnduceerde bijwerking en werd 0.15% (5/3400) als hoogstwaarschijnlijk ernstige bijwerking van nitrofurantoïne geïnclassificeerd. Vier van de vijf patiënten werden geïdentificeerd met pulmonaire toxiciteit (0.12%) en één individu met hepatische toxiciteit (0.03%). Vier van de vijf patiënten gebruikten nitrofurantoïne chronisch (tenminste 1 maand).(8)

Bij oudere vrouwen, patiënten met een reeds bestaande interstitiële longziekte en bij langdurig (>1 maand) gebruik was er een groter risico op een nitrofurantoïne-geïnduceerde pulmonaire of hepatische bijwerking. Het onderzoek maakte geen vergelijking met jongere patiënten.(8)

De Beers Criteria adviseren om chronisch gebruik bij ouderen te vermijden vanwege risico op pulmonaire en hepatische toxiciteit. Ook wordt geadviseerd het gebruik te vermijden bij patiënten met een creatinineklaring <30 mL/min. De kwaliteit van het bewijs is laag, maar de sterkte van aanbeveling is hoog.(5)

Een andere ernstige bijwerking is perifere neuropathie als gevolg van neurotoxiciteit.(5,7,13) Symptomen van neurotoxiciteit zijn onder meer perifere neuropathie, duizeligheid en vertigo. Neurotoxiciteit wordt vaker gemeld bij vrouwen en ouderen. Een review van 137 case reports meldde dat het grootste deel van de patiënten die neuropathie ontwikkelde ook nierinsufficiëntie (vastgesteld door verhoogde plasmaconcentraties van ureum) had.(7)

Zeer vaak (>10%): superinfectie door schimmel of resistente bacteriën in het urogenitale stelsel, (kortdurende) alopecia.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Onbekend. Er worden meer zeldzame bijwerkingen bij ouderen gemeld, maar een vergelijkende studie ontbreekt.

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

**Anticholinerge effecten:** verwardheid is gemeld.

**Delier:** depressie, euforie, verwardheid en psychotische reacties zijn gemeld.

**Duizeligheid:** is gemeld ten gevolge neurotoxiciteit.

**Valneiging en/of motorische functie:** door neuropathie kan het valrisico worden verhoogd.

**Sedatieve effecten:** slaperigheid is gemeld.

**Orthostatische effecten:** geen.

**Invloed op voedselinname:** zelden (0.01-0.1%): misselijkheid, anorexie. Deze klachten kunnen worden voorkomen door het medicijn in te nemen met voedsel.

**Hemostase:** zelden (0.01-0.1%): anemie (incl. hemolytische, megaloblastaire of aplastische anemie), leukopenie, agranulocytose, trombocytopenie, eosinofilie.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** zeer vaak (>10%): benigne intracranieële hypertensie.

**Cognitie:** geen.

## Interactiepotentieel

### Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

- Koolzuuranhydraseremmers en alkaliserende middelen kunnen de antibacteriële activiteit verminderen door toename van de pH van de urine.(1-3)
- Gelijktijdige toediening van nitrofurantoïne met magnesiumtrisilicaat vermindert de absorptie van nitrofurantoïne.(1-3)
- Er bestaat mogelijk een antagonisme tussen chinolonen (bv. ciprofloxacine) en nitrofurantoïne. Daarom wordt gelijktijdig gebruik afgeraden.(1-3)
- Probenecid en sulfinpyrazone kunnen de renale klaring van nitrofurantoïne verminderen waardoor de effectiviteit in de urinewegen kan afnemen of de toxiciteit toenemen.(1-3)

He interactiepotentieel is middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Overige interacties:

- Voedsel of middelen die de maaglediging vertragen verhogen de biologische beschikbaarheid van nitrofurantoïne.(1-3)
- De werking van oraal buiktyfusvaccin kan worden verminderd bij gelijktijdige inname van nitrofurantoïne. Er wordt een interval van 3 dagen of parenterale toediening van het buiktyfusvaccin aanbevolen.(1-3)

### Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Reeds bestaande longaandoeningen kunnen verergeren.(1-3)

De kans op neuropathie is verhoogd bij nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, anemie, alcoholisme, verstoorde elektrolytenbalans, vitamine B-deficiëntie en aandoeningen die de voorraad vitamine B uitputten.(1-3)

## Farmacokinetiek

Nitrofurantoïne behoort tot de nitrofuranen. Therapeutisch actieve concentraties worden alleen in de urine bereikt. In zure urine is nitrofurantoïne het meest actief. Het precieze werkingsmechanisme is onbekend. (1-3)

Na orale toediening wordt nitrofurantoïne snel geabsorbeerd. Gelijktijdige inname met voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid. (1-3)

Circa 60% van de dosering wordt via enzymen gemetaboliseerd tot microbiologisch onwerkzame aminofuranen. Deze kunnen de urine bruin kleuren.(1-3)

De halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) wordt geschat op 60 minuten bij een normale nierfunctie.

Eliminatie van nitrofurantoïne vindt plaats via de nieren (20-25% in onveranderde vorm) en in de gal.(1-3)

**Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

**Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

**Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Bij een verminderde nierfunctie kan accumulatie optreden met een verhoogde kans op toxiciteit. Nitrofurantoïne is gecontra-indiceerd bij een creatinineklaring <30 mL/min.(5)

**Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Nee.

**Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?**

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

**Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?**

Ouderen hebben een grotere kans op het ontwikkelen van chronische pulmonale reacties zoals longfibrose en diffuse interstitiële pneumonitis en perifere neuropathie ten gevolge van de behandeling met nitrofurantoïne.(1,2)

## **Referenties**

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [Furabid](#).
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [Furadantine MC](#).
3. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [nitrofurantoïne](#).
4. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), [NHG-standaard Urineweginfecties](#).
5. The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2015,63:2227–2246.
6. KNMP Kennisbank, nitrofurantoïne.
7. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a Review. Clin Ther. 2014 Nov 1;36(11):1489-1511
8. Claussen K, Stock E, Bhat D, Fish and Rubin CD. How Common Are Pulmonary and Hepatic Adverse Effects in Older Adults Prescribed Nitrofurantoin? J Am Geriatr Soc 2017,Jun;65(6):1316-1320.
9. Hoang P, Salbu RL. Updated Nitrofurantoin Recommendations in the Elderly: A Closer Look at the Evidence. Consult Pharm 2016 July;Vol.31, No.7:381-4.

10. KNMP Handboek Oralie, Furabid capsule mga 100 mg.
11. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S et al. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Sep;70(9):2456-64.
12. Muller AE, Verhaegh EM, S. Harbarth S. et al. Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Jun;23(6):355-362.
13. Toole JF, Parrish ML, Nitrofurantoin polyneuropathy. *Neurology.* 1973 May;23:554-559.