

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 17, nr 5

11 april 1983

AMINOGLYCOSIDEN*

De ontdekking van streptomycine door Waksman in 1943 betekende een doorbraak voor de medicamenteuze behandeling van tuberculose,¹ en vormde tevens het beginpunt van de isolatie van een reeks antibiotica met verwante chemische structuur. Van deze groep antibiotica, de aminoglycosiden, zijn de meest bekende middelen: streptomycine, neomycine, framycetine, paromomycine, kanamycine, gentamicine, tobramycine, sisomicine, amikacine, netilmicine en het onlangs geregistreerde dibekacine. Aminoglycosiden kunnen, meestal samen met andere antibiotica, worden toegepast bij de behandeling van ernstige bacteriële infecties, zoals die door aërobe Gram-negatieve staven of door stafylokokken. De recente uitbreiding van de aminoglycosidereeks met een aantal stoffen wettigt een bespreking van deze groep van antibiotica.

INDELING VAN DE AMINOGLYCOSIDEN

Aminoglycosiden zijn afkomstig van *Micromonospora*, respectievelijk van *Streptomyces* culturen. Dit verschil in herkomst, dat overigens alleen van theoretisch belang is, kan worden teruggevonden in de schrijfwijze. Tot de eerste groep behoren de stoffen met het achtervoegsel *-micine*, zoals gentamicine en sisomicine. Tot de tweede groep behoren de stoffen met het achtervoegsel *-mycine*, zoals streptomycine, neomycine, kanamycine en tobramycine.² Van meer praktisch belang is het onderscheid tussen natuurlijke aminoglycosiden en semisynthetische derivaten.

Alle aminoglycosiden, zowel de natuurlijke antibiotica kanamycine en genta-

micine als de semisynthetische stoffen zoals amikacine en netilmicine, bestaan uit door glycosiden verbonden aminosuikers. In figuur 1a wordt met een stippellijn verduidelijkt, dat door substitutie van L-amino- α -hydroxyboterzuur aan de 1-N positie van de deoxystreptaminering amikacine wordt afgeleid van kanamycine A. Figuur 1b toont op dezelfde wijze de synthese van netilmicine door toevoeging van een ethylgroep aan gentamicine C_{1a}.^{3 4} Met de ontwikkeling van semisynthetische aminoglycosiden tracht men op drie punten verbetering van de eigenschappen te bereiken. Deze zijn:

- uitbreiding van het antimicrobiële spectrum;
- bescherming van het aminoglycosidemolecuul tegen inactiverende enzymen, geproduceerd door resistente bacteriën;
- vermindering van toxische bijwerkingen.

Het werkingsspectrum omvat globaal de aërobe Gram-negatieve staven, stafylokokken en gedeeltelijk ook de mycobacteriën. De aminoglycosiden zijn bactericide. De werking berust op remming van de bacteriële eiwitsynthese.

BESPREKING VAN DE BELANGRIJKSTE AMINOGLYCOSIDEN^{4 5}

Streptomycine heeft als bactericide middel nog steeds een plaats bij de behandeling van tuberculose, zij het dat de combinatie isoniazide, rifampicine en pyrazinamide om verschillende redenen de voorkeur verdient. Verder wordt het incidenteel toegepast bij de behandeling van door streptokokken veroorzaakte endocarditis, in het laatste geval samen met benzylpenicilline. Door in vitro onderzoek kan in

sommige gevallen worden aangetoond dat met deze combinatie een synergistische werking op de geïsoleerde stam wordt bereikt.^{4 6} Als synergisme niet wordt aangetoond kan de combinatie toch van voordeel zijn omdat de duur van de behandeling wordt bekort. Wegens het snel optreden van resistentie en de toxiciteit wordt streptomycine niet meer toegepast bij banale infecties.

Kanamycine (Kamynex®, Kanacyn®).⁷ Dit middel is bruikbaar bij de behandeling van ernstige infecties met aërobe Gram-negatieve staven en stafylokokken, doch bij voorkeur als de gevoeligheid van de verwekker tevoren is vastgesteld. *Pseudomonas* is in de regel ongevoelig voor kanamycine. Verder wordt ook kanamycine in zeldzame gevallen nog wel eens toegepast bij de behandeling van tuberculose.⁵

Neomycine (Neomycin tabletten Lundbeck®) en het hieraan verwante *framycetine* (Soframycin®; huidzalf, oogdruppels en -zalf). Deze zijn van alle aminoglycosiden het meest oto-, nefro- en neurotoxisch. Derhalve is het niet wenselijk deze stoffen parenteraal toe te dienen. Omdat neomycine, evenals de andere aminoglycosiden, vanuit een intacte darm vrijwel niet wordt geresorbeerd, kan het oraal worden toegepast voor de reductie van de aërobe Gram-negatieve darmflora ter voorbereiding van abdominale chirurgie en ter voorkoming van hepatitis coma. Verder worden neomycine en framycetine toegepast voor lokale antimicrobiële therapie. Bij de beschadigde darm of huid kan de resorptie sterk toenemen waardoor, met name bij gestoorde nierfunctie, toxische bijwerkingen kunnen optreden.⁹ Verreweg de meest bekende bijwerking, juist bij lokale toepassing, is het vermogen tot sensibilisatie.¹⁰ Bovendien kan ook kruissensibilisatie met de andere aminoglycosiden ontstaan.

Lokale toepassing van antibiotica is in het algemeen af te raden (resistentie-ontwikkeling, sensibilisatie), dit geldt in het bijzonder voor neomycine en framycetine.

Gentamicine (Garamycin®).^{7 11 12} De meeste *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* en stafylokokken zijn gevoelig voor gentamicine. Gentamicineresistentie komt buiten het ziekenhuis weinig voor. Het is daarom verantwoord bij

patiënten die worden opgenomen met sepsis gentamicine, voordat de uitslag van het bacteriologisch onderzoek bekend is, in het therapieschema op te nemen.¹³ In dit opzicht lijkt gentamicine de voorkeur te verdienen boven kanamycine.

Tobramycine (Obracin®).^{7 11 14} Het spectrum van tobramycine lijkt veel op dat van gentamicine. De in vitro gevoeligheid van *Pseudomonas* hiervoor is echter twee- tot driemaal zo groot als voor gentamicine. De helft tot tweederde van de gentamicine-resistente stammen blijkt ook ongevoelig te zijn voor tobramycine. Er wordt wel gesteld dat het gebruik van tobramycine minder vaak aanleiding zou geven tot nefrotoxische reacties. Klinisch onderzoek naar de nefrotoxiciteit van tobramycine en gentamicine levert geen resultaten op die duidelijk wijzen op het voordeel van een van deze middelen: bij onderzoek van grote groepen patiënten zijn slechts marginale verschillen te zien.¹⁵

Sisomicine (Sisimine®).¹¹ De chemische structuur van sisomicine vertoont een sterke gelijkenis met die van gentamicine. Ook in eigenschappen verschilt dit middel niet veel van gentamicine. In vitro zijn *Pseudomonas* en *Klebsiella* gevoeliger voor sisomicine dan voor gentamicine. Andere Gram-negatieve soorten zijn echter weer gevoeliger voor gentamicine. Gentamicineresistente stammen zijn in de regel ook ongevoelig voor sisomicine. De toxiciteit van sisomicine en gentamicine is nagenoeg gelijk.⁴

Netilmicine (Netromycine®).^{7 11 12 14 16} Het spectrum van netilmicine is te vergelijken met dat van gentamicine. Netilmicine is een semisynthetisch derivaat van gentamicine C_{1A}; het is echter ongevoelig voor een aantal gentamicine-inactiverende enzymen. Hierdoor vertonen gentamicine- of tobramycineresistente stammen weinig of geen kruisresistentie tegen netilmicine. In vitro blijkt *Pseudomonas* twee- tot driemaal minder gevoelig te zijn voor netilmicine dan voor tobramycine. Bij de leukopenische patiënt met sepsis door onbekende verwekker (waarbij de kans dat deze door *Pseudomonas* wordt veroorzaakt zeker aanwezig is) is het daarom niet het middel van de eerste keus. Bij de toepassing van netilmicine bij andere indicaties leek

het voordeel te kunnen liggen in de geringere toxiciteit. De geringere nefrotoxiciteit, die aanvankelijk in dierstudies werd gevonden, kon echter niet worden bevestigd.^{17 18} Wel blijkt netilmicine in dierproeven aanzienlijk minder ototoxisch te zijn dan andere aminoglycosiden.¹⁹ Ook bij klinisch onderzoek zijn aanwijzingen gevonden voor een geringe ototoxiciteit.^{20 21 22 23}

Amikacine (Amukin®).^{7 11 14} Dit heeft van alle aminoglycosiden het breedste spectrum. De gevoeligheid van Gram-negatieve aërobe staven is ongeveer twee- tot driemaal minder dan voor gentamicine, maar daar staat tegenover dat amikacine driemaal hoger mag worden gedoseerd terwijl het toxische effect dan even groot is. Gentamicine- (en tobramycine)resistente stammen zijn vrijwel altijd gevoelig voor amikacine. Evenmin als bij gentamicine het geval was geweest, is te voorzien wanneer resistentie zal ontstaan. Om die reden dient amikacine bij voorkeur gereserveerd te blijven voor de behandeling van infecties waarbij gentamicineresistente stammen zijn aangetoond of op epidemiologische gronden kunnen worden verwacht.^{24 25}

Dibekacine (Dikacine®). Dit aminoglycoside lijkt in chemisch opzicht veel op amikacine en kanamycine. Het antimicrobiële werkingsspectrum is ongeveer gelijk aan dat van tobramycine. De plaats van dibekacine in de kliniek dient nog te worden vastgesteld.²⁶

FARMACOLOGIE

Het aminoglycosidemolecuul is sterk polair en daardoor slecht vetoplosbaar. Hierdoor is opname door celmembranen en passage door weefselbarrières gering. Resorptie vanuit de darm is meestal te verwaarlozen. Aminoglycosiden worden daarom bij algemene behandeling intramusculair of -veneus toegediend. Langs deze weg worden echter geen werkzame concentraties in de liquor cerebrospinalis of in het oog verkregen. In aangewezen gevallen kan gentamicine intralumbaal, via een intraventriculaire drain of subconjunctivaal worden toegediend.

De farmacokinetiek van de verschillende aminoglycosiden is vrijwel gelijk. Na intraveneuze en -musculaire toediening ontstaat er een snelle distributiefase waarin na een half uur, res-

pectievelijk na ongeveer een uur, maximale concentraties worden bereikt. Aminoglycosiden verdelen zich niet over vetweefsel, maar wel in het overige extracellulaire volume (25% van het gewicht bij normale lichaamssamenstelling). De topspiegel in het serum is, tenzij er cumulatie is, derhalve recht evenredig met de hoogte van de dosis.²⁷

De eiwitbinding is gering en metabolieten worden praktisch niet gevormd. Eliminatie vindt plaats door glomerulaire filtratie. De halfwaardetijd van de aminoglycosiden bedraagt circa twee uur doch is aanzienlijk verlengd bij gestoorde nierfunctie. Uitscheiding uit weefsels vindt langzamer plaats dan opname. Dit kan met name consequenties hebben voor organen, waarin aminoglycosiden zich sterk concentreren, zoals de nier en het binnenoer.²⁸ Er zijn verschillende nomogrammen en computergestuurde programma's ontworpen voor het vaststellen van de dosis en het dosisinterval bij patiënten met constant of wisselend gestoorde nierfunctie. Daarbij lijken doseringen aangepast aan het vetvrije gewicht het meest bruikbaar.^{29 30} Omdat aminoglycosiden zich vrijwel niet verdelen over vetweefsel, leidt dosering op basis van het gewone lichaamsgewicht namelijk gemakkelijk tot te hoge serumconcentraties. In de tabel aan het eind van dit artikel is uit praktische overwegingen afgeweken van dosering op grond van vetvrij lichaamsgewicht. Vooral bij zeer dikke mensen is dit echter wel wenselijk.

Aminoglycosiden worden bij peritoneaaldialyse minimaal maar bij hemodialyse vrijwel geheel uitgewassen.³¹ Na elke hemodialyse dient een aanvullende dosis te worden gegeven, zoals is aangegeven in de tabel.

TOXICITEIT EN INTERACTIES

Nefrotoxiciteit

Aminoglycosiden worden bij algemene behandeling in sterke mate in de cellen van de proximale tubuli van de nierschors geconcentreerd. Het toxische effect op de tubuli blijkt uit proteïnurie, een verminderde glomerulaire filtratiesnelheid met stijging van serumcreatinine en -ureum en de uitscheiding van bepaalde, tubulaire enzymen. Na staken van de toediening herstelt de nierfunctie zich meestal geleidelijk. Bij de ontwikkeling van

nieuwe aminoglycosiden wordt gestreefd naar de synthese van stoffen met een geringere toxiciteit. Nochtans is men er niet in geslaagd een zo weinig toxisch aminoglycoside te ontwikkelen, dat regelmatige spiegelbepaling en controle van de nierfunctie daarbij overbodig zouden zijn.¹⁷ Door gelijktijdig gebruik van aminoglycosiden met cisplatine of furosemide wordt de kans op nefrotoxiciteit verhoogd. Cisplatine heeft een eigen nefrotoxisch effect; het is echter niet duidelijk of het effect van furosemide berust op een direct toxische reactie op de tubuluscel, dan wel een gevolg is van volumedepletie. Over de andere sterkwerkende diuretica zoals etacrynezuur en bumetanide is in dit verband weinig bekend. Verder worden andere potentieel nefrotoxische antibiotica, met name cefalotine en cefaloridine, aangewezen als risicoverhogend, wanneer zij samen worden gegeven met aminoglycosiden.^{5 32 33}

Ototoxiciteit

Cochleotoxiciteit. Aminoglycosiden zijn toxisch voor het gehoor. Waar het primaire aangrijpingspunt in de cochlea ligt, is nog onbekend. De haarcellen van het orgaan van Corti degenereren en wel het eerst in het hoge tonengebied van de basilair membraan. Het gehoorverlies is meestal tweezijdig doch niet altijd symmetrisch. Klachten over oorsuizen zijn meestal het eerste symptoom.^{19 34} Het proces is alleen goed meetbaar door middel van audiometrie vóór, tijdens en ná het gebruik van een aminoglycoside. Het degeneratieve proces in het orgaan van Corti kan zich, als gevolg van stapeling in endolymfe en intracellulair, nog geruime tijd na het staken van de therapie voortzetten.³⁵

Ook het foetus kan gehoorschade onder vinden wanneer een aminoglycoside tijdens de zwangerschap wordt toegediend.

Vestibulotoxiciteit. Vestibulaire stoornissen komen voor, doch deze worden grotendeels gecompenseerd. De stoornissen leiden tot vermindering of uitval van het perifere evenwichtsapparaat. De klachten zijn vaag en relatief onbelangrijk ten opzichte van de gehoorstoornissen. Sommige aminoglycosiden zijn duidelijk 'statotoxisch', andere minder. Duidelijk statotoxisch zijn: streptomycine, kanamycine, neomycine en gentamicine.

De stapeling in het binnenoor vindt vooral plaats bij verminderde nierfunctie of langdurige toediening. Het gelijktijdig gebruik van cisplatine respectievelijk van sterkwerkende diuretica zoals etacrynezuur, bumetanide en furosemide verhoogt het risico van ototoxiciteit;¹⁹ al deze middelen hebben ook een eigen ototoxisch effect. Teneinde het risico van nefro- en ototoxiciteit zo gering mogelijk te houden, dient men te letten op preëxistent nierlijden en te zorgen voor een goede vulling van het vaatstelsel. Het is wenselijk om, behalve controle van de nierfunctie, vóór en tijdens de behandeling audiometrie te verrichten. Er dient zoveel mogelijk te worden vermeden dat tegelijkertijd een geneesmiddel wordt gegeven waarvan bekend is dat het een verhoogd risico geeft van oto- en nefrotoxiciteit.

Neuromusculaire blokkade

Een derde bijwerking is neuromusculaire blokkade. Met dit effect dient rekening te worden gehouden bij patiënten die lijden aan myasthenia gravis of patiënten aan wie tijdens de narcose curare-achtige stoffen worden toegediend.²⁷

Overgevoeligheidsverschijnselen

Behalve bij lokale toepassing, zoals bij het gebruik van neomycine of framycetine op de huid en het oog, zijn overgevoeligheidsverschijnselen na aminoglycosidegebruik zeldzaam.

Interacties (voorzover nog niet bij de toxiciteit genoemd)

Aminoglycosiden mogen niet met penicillinen in hetzelfde infuus worden vermengd omdat inactivering van het aminoglycoside kan optreden.^{36 37} Het is bekend dat inactivering van gentamicine door de carboxypenicilline ook in vivo kan optreden. Dit is echter alleen aangetoond bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie.^{38 39}

RESISTENTIE

Resistentie voor aminoglycosiden wordt meestal veroorzaakt door de aanwezigheid van één of meer R-factoren. Dit zijn extrachromosomaal gelegen DNA-fragmenten, die de code bevatten voor de synthese van antibioticum-inactiverende enzymen. R-factoren zijn door middel van conjugatie overdraagbaar op andere bacteriën. R-factoren afhankelijkelijke resistentie tegen gentamicine

werd al in 1971 waargenomen.⁴⁰ Inmiddels is een aantal adenylerende, acetylerende en fosforylerende enzymen ontdekt die aminoglycosiden kunnen inactiveren.⁴¹ Hun aangrijpingspunten op de aminoglycosiden zijn slechts ten dele gelijk. Dit verklaart de eerder genoemde verschillen in kruisresistentie tussen de afzonderlijke aminoglycosiden. Bij de synthese van nieuwe aminoglycosiden worden deze door structuurwijziging van de natuurlijke aangrijpingspunten beschermd tegen inactivering door bovengenoemde enzymen. Een ander belangrijke vorm van resistentie betreft het verminderde vermogen van het aminoglycoside in bacteriën te accumuleren.⁴² Voor het ziekenhuis is een verband aangetoond tussen de grootte van het aminoglycosidegebruik en de mate van resistentie.⁴²⁻⁴⁴

TOEPASSING⁵

Aminoglycosiden dienen, wegens hun toxiciteit, alleen te worden toegepast bij zeer ernstige of levensbedreigende infecties. Het verdient aanbeveling een eenmaal ingestelde therapie, in verband met de geringe therapeutische breedte, zo kort mogelijk voort te zetten. Er is zelden een indicatie om een aminoglycoside alleen te geven. Meestal wordt een aminoglycoside gecombineerd met een antibioticum uit de groep van de penicillinen of cefalosporinen. Deze combinaties worden onder andere toegepast bij sepsis door een onbekende verwekker en bij de behandeling, zonder voorafgaande bacteriologische identificatie, van leukopenische patiënten met febris e causa ignota.^{45 46} Combinatietherapie leidt vaak tot een uitbreiding van het antimicrobiële spectrum en heeft niet zelden een synergistisch effect. Zodra de verwekker en gevoeligheidsspectrum bekend zijn dient te worden overwogen of de toediening van het aminoglycoside kan worden gestaakt. Combinatie met een β -lactam-antibioticum wordt ook gegeven bij diepgelegen infecties zoals endocarditis veroorzaakt door streptokokken, met name enterokokken. Tenslotte worden aminoglycosiden ook toegediend bij de behandeling of profylaxe van aëroob-anaërobe menginfecties, zoals peritonitis en gynaecologische infecties. Bij deze laatste indicaties wordt het aminoglycoside gecombineerd met een antimicro-

bieel middel met een anaëroob spectrum, zoals clindamycine, metronidazol of cefoxitine.

Dosering. In de tabel is een doseringsschema van de besproken aminoglycosiden gegeven voor patiënten met een normale nierfunctie. Wanneer een aminoglycoside slechts een week wordt gegeven kan met dosering op grond van het lichaamsgewicht worden volstaan. Bij langduriger therapie zal de toediening op geleide van de serumconcentraties van het aminoglycoside moeten geschieden. Bij gestoorde nierfunctie is de eerste dosis dezelfde als bij een normale nierfunctie. De verdere dosering zal op geleide van de resultaten van dagelijkse spiegelbepaling moeten worden aangepast. Hierbij dient ernaar te worden gestreefd, de genoemde dalspiegels niet te overschrijden (zie tabel). Verhoogde dalspiegels kunnen wijzen op cumulatie. De in de tabel gegeven topspiegels geven het traject aan waarbij de aminoglycosiden therapeutisch zijn, maar die in verband met de toxiciteit niet mogen worden overschreden. Verder bestaat een verhoogde kans op problemen bij bejaarden en bij patiënten met adipositas of hypovolemie. Ook bij deze categorieën patiënten dient zo mogelijk dagelijks de serumconcentratie te worden bepaald. Bij nierpatiënten wordt bij voorkeur het dosisinterval verlengd in plaats van dat de deeldoses worden verlaagd. In het eerste geval verloopt de eliminatie effectiever waardoor stapeling in de weefsels zoveel mogelijk wordt vermeden.

Spiegelbepaling. De na te streven spiegels zijn gegeven in de tabel. Serum voor de bepaling van de dalspiegel wordt juist voor toediening van de volgende dosis afgenomen. De topspiegel wordt bepaald na de distributiefase, dit is 30 minuten na intraveneuze en een uur na intramusculaire toediening.

CONCLUSIE EN SAMENVATTING

Bij de behandeling van ernstige infecties nemen aminoglycosiden een belangrijke plaats in. Ze worden echter zelden alleen toegepast, maar meestal in combinatie met een antibioticum uit de penicilline- of cefalosporinegroep. Bij de behandeling van ernstige infecties waarbij de verwekker (nog) niet

is gevonden, kan gentamicine als middel van de eerste keuze worden toegepast. De nieuwe aminoglycosiden, met name amikacine worden bij voorkeur gereserveerd voor de behandeling van infecties waarbij gentamicineresistente stammen zijn aangetoond of op epidemiologische gronden zijn te verwachten. Voor ernstige pseudomonasinfecties zou tobramycine in aanmerking kunnen komen. Bij de leukopenische patiënt met sepsis door onbekende verwekker (waarbij de kans dat deze door *Pseudomonas* wordt veroorzaakt zeker aanwezig is) verdient tobramycine de voorkeur. Bij langdurige behandeling, bijvoorbeeld bij endocarditis, is het gebruik van netilmicine te overwegen omdat er aanwijzingen zijn dat het minder ototoxisch is dan de andere aminoglycosiden. Wegens de toxiciteit van aminoglycosi-

den dient de behandeling met deze stoffen zo kort mogelijk te zijn. Teneinde nier- en gehoorbeschadiging te voorkomen, dienen de serumspiegels geregeld te worden bepaald en op basis waarvan de dosis zo nodig wordt aangepast.

Verder dienen aminoglycosiden - en dit geldt dus voornamelijk voor neomycine en framycetine - wegens de dan grotere kans op het ontstaan van (kruis)resistentie en (kruis)overgevoeligheid in het algemeen niet lokaal te worden toegepast. Een uitzondering vormt de toepassing op het oog bij ernstige infecties, veroorzaakt door voor aminoglycosiden gevoelige kiemen. Om al deze redenen moet het gebruik van aminoglycosiden tot het ziekenhuis worden beperkt en is er dus geen plaats voor deze antibiotica in de huisartspraktijk.

DOSERING AMINOGLYCOSIDEN EN NA TE STREVEN SERUMCONCENTRATIES						
aminoglycosiden	toedieningswijze	dosis* (mg/kg)	dosisinter-val/uur	supplement na hemodialyse (mg/kg)	serumconcentratie (microg/ml)	
					dal	top
streptomycine	i.m.	7,5	12	4	< 5	15-30
kanamycine	i.m./i.v.	7,5	12	5	< 8	20-30
gentamicine	i.m./i.v.	1,5	8	1	< 2	5-10
tobramycine	i.m./i.v.	1,5	8	1	< 2	5-10
sisomicine	i.m./i.v.	1,5	8	1	< 2	5-10
netilmicine	i.m./i.v.	1,5-2,0	8	1	< 2	5-15
amikacine	i.m./i.v.	7,5	12	5	< 8	20-30
dibekacine**	i.m./i.v.	1	8	1	< 2	5-10
neomycine	oraal (1 g)	-	6	-	-	-

* Bij verminderde nierfunctie is de eerste dosis dezelfde; verdere dosering vindt plaats op geleide van de serumspiegel
 ** Ontleend aan gegevens van de fabrikant

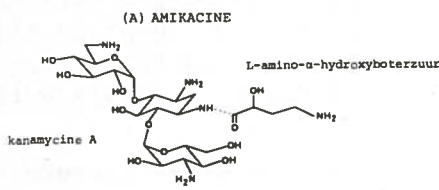


Fig. 1a Door toevoeging van L-amino-α-hydroxyboterzuur aan kanamycine A wordt amikacine verkregen.

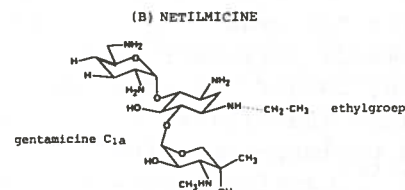


Fig. 1b Door toevoeging van een ethylgroep aan gentamicine C1a wordt netilmicine verkregen.

Literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen
 P.C.M. van den Berg, Amsterdam
 Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam
 S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Leidschendam
 Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
 Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
 Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam
 Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede
 Dr J. Lubsen, Rotterdam
 Dr H. Mattie, Leiden

Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam
 Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
 Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
 Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
 Dr P. Siderius, Leidschendam
 Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
 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

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur