

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2313

Jaargang 15, nr 5

8 april 1981

CEFALOSPORINEN, EEN HERWAARDERING*

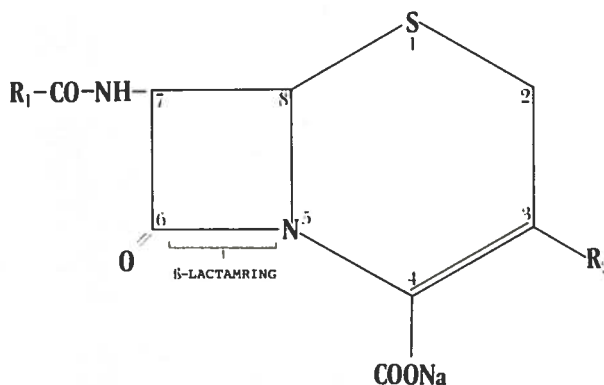
Ruim vijf jaar geleden werd in het Geneesmiddelenbulletin (9 (1975) nr 10) de balans opgemaakt van de toen beschikbare cefalosporinen, een nieuwe groep antibiotica. Daarbij werd onder meer vastgesteld dat er reeds zeven cefalosporinen in verschillende landen in de handel waren. Het genoemde overzicht liep niet over van enthousiasme voor deze nieuwe antimicrobiële middelen. Toegegeven, het werkingsspectrum was breed, de stoffen waren werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën en bovendien werden ze niet door stafylokokken-penicillinase geïnactiveerd. Niettemin was een aantal belangrijke bacteriën resistent zoals Enterobaeter, indol-positieve Proteussoorten en Pseudomonas aeruginosa. Verder was terughoudendheid geboden wegens de mogelijk schadelijke werking op de nieren. Kortom, de cefalosporinen werden beschouwd als middelen van tweede keus.

Nu, vijf jaar later, moet worden geconstateerd dat de cefalosporine- en de daaraan verwante cefamycinegroep zich inmiddels zodanig heeft uitgebreid dat 30 à 40 derivaten voor huimaan gebruik beschikbaar zijn gekomen, die overigens niet alle in ons land op de markt zijn. De vraag rijst of aan deze nieuwe preparaten minder bezwaren zijn verbonden en of ze inderdaad een aanwinst zijn. De tijd lijkt dus rijp voor een nieuwe evaluatie.

CLASSIFICATIE

Aangezien het risico groot is dat men

in het zich snel uitbreidende bos van de cefalosporinen de bomen niet meer ziet is het raadzaam een indeling in groepen te maken. Als handleiding staat ons daartoe een aantal gedetailleerde overzichtsartikelen ter beschikking, onder andere de uitvoerige beschrijving en classificatie van O'Callaghan, C.H. (1979). De hierin gehanteerde indeling wordt, in een apart overzicht, min of meer gevolgd. Als visueel houvast dient daarbij onderstaande algemene structuurformule.



Evenals de penicillinen behoren de cefalosporinen tot de zgn. β -lactam-antibiotica. Deze antibiotica worden onwerkzaam gemaakt door β -lactamasen. Dit zijn enzymen die door bacteriën worden gevormd. Zij verschillen echter naar gelang van de bacteriesoort waarvan zij afkomstig zijn. In het algemeen zijn cefalosporinen weinig gevoelig voor β -lactamasen die door stafylokokken worden geproduceerd. Sommige cefalosporinen worden wel ge-

* Drs B. van Klinger, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

hydrolyseerd door β -lactamase van Gram-negatieve bacteriën. Overigens zij opgemerkt dat β -lactamase-resistentie niet de enige factor is die bepaalt in hoeverre een cefa-

losporine tegen Gram-negatieve bacteriën werkzaam is. Ook eigenschappen van de bacteriecelwand (o.a. de permeabiliteit voor het desbetreffende antibioticum) spelen hierbij een rol.

CLASSIFICATIE VAN DE CEFALOSPORINEN

I. Cefalosporinen die alleen parenteraal kunnen worden toegediend en gevoelig zijn voor β -lactamase van Gram-negatieve bacteriën

- Een subgroep bevat drie cefalosporinen die in het lichaam vrij snel worden omgezet in groen- deels onwerkzame metabolieten: *cefalotine*, *cefapirine* en *cefacetril*. Deze stoffen hebben mede daardoor een korte plasmahalfwaardetijd. Zij zijn alléén geschikt voor intraveneuze toediening en zijn werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën alsmede tegen Gram-negatieve micro-organismen die geen β -lactamase produceren. Zij zijn minder effectief tegen *H. influenzae* en *N. gonorrhoeae* en onwerkzaam tegen enterokokken en *P. aeruginosa*.

- Wijzigingen in de structuurformule hebben cefalosporinen opgeleverd die niet worden afgebroken tot metabolieten. De bekende vertegenwoordigers van deze groep zijn *cefaloridine* en *cefazoline*. De werkingsduur is iets langer dan die van de vorige subgroep. Ook zij zijn alléén geschikt voor parenterale toediening. Omdat de injectie minder pijnlijk is kunnen ze ook intramusculair worden gegeven. De antimicrobiële activiteit komt ongeveer overeen met die van de vorige subgroep. Ten aanzien van Gram-positieve kokken heeft *cefaloridine* de grootste activiteit. Er is inmiddels een aantal nieuwe derivaten gesynthetiseerd en beproefd, deze komen echter vrijwel overeen met *cefazoline*. Een verbetering in deze groep lijkt *cefotiam* dat duidelijk actiever is tegen Gram-negatieve bacteriën.

II. Cefalosporinen die oraal kunnen worden toegediend en gevoelig zijn voor β -lactamase van Gram-negatieve bacteriën

De bekendste zijn *cefalexine* en *cefradine*. Zij worden na oraal gebruik vrijwel volledig geresorbeerd en worden dan ook doorgaans langs deze weg toegediend. *Cefradine* kan tevens parenteraal worden gegeven. De keerzijde van het voordeel van de goede resorptie is dat de werking althans in vitro ten opzichte van Gram-positieve kokken duidelijk minder is. Dit betekent echter niet dat deze middelen in de praktijk tegen infecties door deze bacteriën niet zouden voldoen. Van recente datum is het produkt *cefaclor* dat twee- à viermaal actiever is tegen Gram-negatieve bacteriën dan voorgaande middelen. Daar staat tegenover dat de serummaxima van *cefaclor* lager zijn ($\pm 30\%$) en dat de serumconcentraties sneller dalen.

Gunstige eigenschappen van deze middelen zijn de geringe eiwitbinding (zie verder) en de relatieve resistentie tegen een aantal β -lactamase. Deze resistentie is overigens duidelijk geringer dan die van de verbindingen in de volgende groep.

III. Cefalosporinen die alleen parenteraal kunnen worden toegediend en resistent zijn voor β -lactamase van Gram-negatieve bacteriën

Dit is een heterogene groep met een uiteenlopend werkingspectrum. Tot deze groep behoren de cefalosporinen van de zgn. tweede generatie: *cefamandol*, *cefuroxim* en *cefoxitine*.

Inmiddels heeft zich echter reeds een derde generatie aangekondigd. Daartoe behoren stoffen die zeer effectief zijn tegen Enterobacteriaceae of die werkzaam zijn tegen *P. aeruginosa*. De meest belovende hiervan zijn *cefotaxim* (HR 756), *cefoperazon* (T 1551), *moxalactam* (LY 127935) en *ceftazidime* (GR 20263), die waarschijnlijk binnenkort beschikbaar zullen komen. In het hiernavolgende zullen deze stoffen nader worden besproken.

Cefamandol en *cefuroxim*. De brede werkingspectra van deze beide nieuwe middelen zijn vrijwel gelijk. Opvallend is de verbeterde werking tegen Enterobacter, indol-positieve Proteussoorten en *H. influenzae*. *Cefamandol* is minder resistent tegen β -lactamase dan *cefuroxim*; dit geldt vooral voor het type β -lactamase dat veel wordt aangetroffen bij Enterobacteriaceae, *N. gonorrhoeae* en *H. influenzae*.

Cefoxitine. Dit is de eerste, in de reeks van de 7- α -methoxycefalosporinen, ook wel cefamycinen genoemd, een groep die structureel duidelijk afwijkt van de overige cefalosporinen. De stof is bestendig tegen de meeste β -lactamase, onder andere tegen die van *B. fragilis*. Tegenover dit voordeel staat dat het weinig actief is tegen stafylokokken en *H. influenzae*.

Cefotaxim. Dit antibioticum wordt gekenmerkt door een hoge resistentie tegen β -lactamase. Het heeft een zeer sterke werkzaamheid tegen Gram-negatieve bacteriën, met inbegrip van - al dan niet β -lactamasevormende - stammen van *H. influenzae* en *N. gonorrhoeae*.

Cefotaxim is werkzamer tegen *P. aeruginosa* dan de eerder genoemde cefalosporinen. Het kan op dit punt echter niet concurreren met de hieronder te noemen middelen. Het wordt in het lichaam voor een deel omgezet in een minder werkzame metaboliet.

Cefoperazon. Deze cefalosporine is minder actief tegen vele Enterobacteriaceae dan *cefotaxim* maar het is duidelijk werkzamer tegen *P. aeruginosa*. Evenwel is de β -lactamaseresistentie geringer dan die van zijn naaste concurrenten.

Moxalactam. Dit is, evenals *cefoxitine*, een 7- α -methoxyderivaat. Het is tegen Enterobacteriaceae doorgaans twee- tot viermaal minder actief dan *cefotaxim* en tegen *P. aeruginosa* circa tweemaal minder werkzaam dan *cefoperazon*. *B. fragilis* is gevoeliger voor *moxalactam* dan voor *cefoxitine*.

Ceftazidime. Deze verbinding combineert onder andere een goede anti-Pseudomonasactiviteit met een sterke werkzaamheid tegen Enterobacteriaceae. Ook is *ceftazidime* effectief tegen carbenicillineresistente Pseudomonasstammen.

In dit verband wordt verder nog gewezen op *cefsulodine*, een smal-spectrum cefalosporine (Enterobacteriaceae zijn resistent) dat werkzaam is tegen de meeste Pseudomonasstammen; carbenicillineresistente stammen zijn echter ook resistent tegen *cefsulodine*.

FARMACOKINETIEK

De keuze van een cefalosporine zal onder meer worden bepaald door de lotgevallen van de stof in het lichaam. Zoals in het overzicht is aangeduid zijn de meeste cefalosporinen, met name de moderne, alléén geschikt voor parenterale toediening. In de literatuur over de farmacokinetiek van antibiotica worden de verschillen tussen de middelen ten aanzien van de diverse parameters veelal breed uitgemeten zonder dat de praktische betekenis daarvan is aangetoond. In dit bestek wordt volstaan met een globale rubricering hiervan voor de verschillende cefalosporinen.

Serumconcentraties en halfwaardetijd

De gebruikelijke dagdosering van cefalosporinen bedraagt 2 à 4 g. Een half tot één uur na intramusculaire toediening van 1 g worden doorgaans maximale serumconcentraties verkregen van 20 à 30 mg/l. Deze concentraties worden ook bereikt ongeveer één uur na orale verstreking van 1 g cefalexine of cefradine. Na intraveneuze toediening worden kortdurende serummaxima verkregen die nog enkele malen hoger zijn.

De serumhalfwaardetijd na intraveneuze injectie varieert voor de oudere verbindingen van circa 30 minuten (cefalotine) tot circa 2 uur (cefazoline) en voor de tweede generatie (en cefotaxim) van circa 45 minuten (cefamandol) tot circa 70 minuten (cefuroxim). Van de nieuwe cefalosporinen worden cefoperazon, ceftazidime en moxalactam gekenmerkt door een relatief lange halfwaardetijd (resp. ca 2 à 2½ uur). Na intramusculaire toediening is door het depoteffect de halfwaardetijd veelal iets langer. Dit verschijnsel valt vooral op bij cefradine, waarbij ook relatief lage piekconcentraties worden bereikt.

Voor de meeste middelen geldt verder dat de halfwaardetijd wordt beïnvloed door de snelheid waarmee ze via de nieren worden uitgescheiden (zie verder). Een uitzondering vormen de cefalosporinen die in belangrijke mate worden gemetaboliseerd zoals de cefalosporinen in groep I (o.a. cefalotine) en cefotaxim.

Verdeling

De penetratie in de verschillende

weefsels en vloeistoffen in het lichaam is goed met uitzondering van die in de hersenen, de liquor en het oog.

Met de nieuwe middelen kunnen echter bij ontstoken meningen, wel therapeutisch werkzame concentraties in de liquor worden bereikt.

Eiwitbinding

De mate waarin een antibioticum zich aan plasma-eiwitten bindt wordt als een belangrijke eigenschap beschouwd. Algemeen wordt aangenomen dat alleen de vrije fractie een directe antimicrobiële werking kan uitoefenen. Naarmate de eiwitbinding sterker is, is de concentratie 'vrij farmacon' in het plasma lager en verloopt de penetratie naar de extravasale ruimten langzamer. Deze penetratie wordt overigens pas duidelijk in ongunstige zin beïnvloed bij een eiwitbinding van meer dan 80%. Van de tot nu toe algemeen toegepaste cefalosporinen wordt alleen cefazoline gekenmerkt door een tamelijk hoge eiwitbinding (80 à 90%).

Uitscheiding

Cefalosporinen worden vrijwel volledig via de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie moet de dosering van de meeste cefalosporinen worden aangepast op basis van de creatinineklaring waarvoor in de bijsluiters van de verschillende middelen richtlijnen worden gegeven. Bij dergelijke patiënten is het dan ook aan te bevelen geregeld serumspiegels te bepalen. Hoewel slechts een fractie van de dosis via de gal wordt uitgescheiden worden met de diverse cefalosporinen, met name cefazoline, cefamandol en cefoxitine, hoge concentraties bereikt in de gal (> 100 mg/l).

BIJWERKINGEN

Evenals de penicillinen worden de cefalosporinen gekenmerkt door een lage toxiciteit. De relatief geringe populariteit van laatstgenoemde groep, met name in ons land, is deels terug te voeren op de - wellicht te grote - nadruk die de afgelopen jaren is gelegd op de potentiële nefrotoxiciteit. De vrees hiervoor is ingegeven door de waargenomen nefrotoxiciteit van cefaloridine bij dagdoseringen hoger

dan 4 g. Inmiddels is echter duidelijk geworden dat cefaloridine in dit opzicht een uitzonderingspositie inneemt. Alle overige in gebruik zijnde parenterale cefalosporinen kunnen, indien nodig, worden gedoseerd tot 12 g per dag zonder dat verschijnselen van nefrotoxiciteit optreden. De geringe nefrotoxiciteit is met name aangetoond bij cefamandol, cefuroxim, cefoxitine en cefotaxim.

Zoals reeds is opgemerkt moet de dosering bij gestoorde nierfunctie worden aangepast. Het is overigens raadzaam om extra alert te zijn op verslechtering van de nierfunctie indien cefalosporinen worden gecombineerd met bekende nefrotoxische stoffen, met name aminoglycoside-antibiotica (o.a. gentamicine, kanamycine). De belangrijkste bijwerkingen bij parenterale toediening van cefalosporinen zijn tromboflebitis en pijn op de injectieplaats na intramusculaire toediening. Ter verlichting van laatstgenoemde bijwerking bevatten de intramusculaire toedieningsvormen dikwijls 0,5% lidocaïne HCl, om welke reden deze preparaten niet intraveneus mogen worden geïnjecteerd. Bij de orale middelen staan gastro-intestinale bijwerkingen op de voorgrond. Overgevoelighedsreacties, voornamelijk huidreacties, treden bij enkele patiënten op. Men dient daarbij rekening te houden met kruisovergevoelighed met penicillinen. Voorts worden soms reversibele stijgingen van leverenzymen en een reversibele eosinofilie waargenomen. De cefalosporinen kunnen in de hoge dosering die wel bij parenterale therapie wordt toegepast, aanleiding geven tot een positieve Coombs-test.

KLINISCHE BRUIKBAARHEID VAN CEFALOSPORINEN

Zoals reeds in de inleiding is opgemerkt werden enkele jaren geleden de cefalosporinen beschouwd als middelen van tweede keus; ze werden uitsluitend geschikt geacht voor infecties door penicillinase vormende stafylokokken, sommige ampicillineresistente *Enterobacteriaceae* en als alternatief bij penicilline-allergie (cave kruisovergevoelighed).

Inmiddels is de tweede generatie cefalosporinen alsmede cefotaxim uitgebreid klinisch beproefd. Neu (1980)

heeft onlangs een beeld geschetst dat duidelijk positiever is dan vroeger.

Bij luchtweginfecties, die veelal worden veroorzaakt door *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* en *H. influenzae* komen eerder andere middelen in aanmerking dan de orale cefalosporinen. De cefalosporinen van tweede en derde generatie (zie tabel), die een hoge activiteit tegen *H. influenzae* bezitten, zullen doorgaans in reserve worden gehouden met name voor infecties door β -lactamasevormende stammen van deze species.

Bij *salmonellosen*, *shigellosen*, *cholera* en *Yersinia*- en *Campylobacter*-infecties zijn cefalosporinen onvoldoende werkzaam.

Bij *galweginfecties* zijn eerste en tweede generatiemiddelen wel met succes toegepast.

Bij *in het ziekenhuis ontstane urine*-*weginfecties* kunnen de nieuwe derivaten als een alternatief worden beschouwd voor aminoglycosiden, althans in situaties waarin deze antibiotica zouden zijn geïndiceerd.

Bij *de behandeling van geslachtsziekten* hebben de cefalosporinen tot dusver geen grote rol gespeeld. Daarom wordt nu de aandacht gevestigd op het grote therapeutisch effect van cefuroxim bij gonorrhoe, veroorzaakt door β -lactamasevormende gonokokken. Dit effect is eveneens te verwachten van de nieuwe middelen.

Bij *gynaecologische infecties* waarbij dikwijls abcesvorming door anaerobe bacteriën optreedt, is met name cefoxitine van waarde gebleken; de mogelijkheden van de meest recente cefalosporinen zijn hier nog niet duidelijk vastgesteld.

Infecties van het centrale zenuwstelsel, zoals *meningitis* en *hersenasces*, reageren onvoldoende op behandeling met eerste en tweede generatie cefalosporinen. Met cefotaxim is inmiddels succes geboekt bij meningitis door *Enterobacteriaceae* en *H. influenzae*.

Bij *bacteriëmie* en *endocarditis* zijn de cefalosporinen dikwijls effectief gebleken. De hierbij soms geïsoleerde Gram-negatieve bacteriën zijn nog al eens resistent tegen de oudere cefalosporinen. Te verwachten is dat hier de derde generatie, eventueel in combinatie met een aminoglycoside,

nieuwe therapeutische mogelijkheden zal bieden.

Van grote betekenis is ongetwijfeld de werkzaamheid van een aantal nieuwe cefalosporinen tegen *P. aeruginosa*; hiermede is het arsenaal van middelen die met succes kunnen worden ingezet tegen Pseudomonasinfecties aanzienlijk uitgebreid.

De profylactische toepassing van cefalosporinen bij chirurgische ingrepen ter voorkoming van postoperatieve wondinfecties is van waarde gebleken, met name bij abdominale, gynaecologische als ook bij orthopedische ingrepen. Men mag verwachten dat de nieuwe middelen hierbij een nog belangrijker plaats zullen gaan innemen.

Typerend voor de plaats die de huidige generatie van cefalosporinen inneemt is dat - naar het oordeel van veel deskundigen - de voor β -lactamase resistente cefalosporinen bij ernstige ziekenhuisinfecties middelen van eerste keus zijn.

CONCLUSIE

De laatste jaren heeft de cefalosporinegroep een sterke uitbreiding ondergaan. De nieuwe verbindingen zijn werkzaam tegen bacteriën die resistent zijn tegen de oudere vertegenwoordigers van deze groep. Bovendien bleek het probleem van de nefrotoxiciteit, met uitzondering van cefaloridine, niet zo groot als men aanvankelijk meende, mits niet te hoog wordt gedoseerd. In de huisartsenpraktijk komen echter uitsluitend de orale cefalosporinen in aanmerking. Bij de daar dominerende luchtweg- en urineweginfecties hebben evenwel andere antimicrobiële middelen de voorkeur. Voor cefaloridine is, vanwege de relatief hoge nefrotoxiciteit, geen plaats meer.

De nieuwe cefalosporinen lijken dus, behalve voor stafylokokkeninfecties, wel een duidelijke therapeutische aanwinst te zullen opleveren, al is hun toepassingsgebied nog niet voldoende afgebakend.

(BINNENKORT) BESCHIKBARE CEFALOSPORINEN

<i>stofnaam</i>	<i>merknamen</i>	<i>toedieningswijze</i>
cefaclor	Ceclor*	oraal
cefalexine	Ceporex®, Keforal®	oraal
cefaloridine	Cepalorin®, Keflodin®	parenteraal
cefalotine	Ceporacin®, Keflin®	parenteraal
cefamandol	Mandol®	parenteraal
cefapirine	Cefatrexyl®	parenteraal
cefazoline	Cefacidal®, Kefzol®	parenteraal
cefotaxim	Claforan®	parenteraal
cefoxitine	Mefoxin®	parenteraal
cefradine	Maxisporin®, Velosef®	oraal, parenteraal
cefuroxim	Zinacef®	parenteraal

* In Nederland nog niet in de handel

bacteriën	1e generatie		2e generatie		3e generatie				
	o.a. cefalotine en cefazoline	o.a. cefalaxime en cefvadime	cefamandol	cefuroxim	cefazolin	cefoperazon	mergactam	cefazolin	cefalotidine
<i>Gram-positief</i>									
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	< 0,1-0,5	1-4	0,25-1	0,5-1	1-2	1-2	4	8	8
Hemol. streptokokken	< 0,1	0,5	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,25	< 0,1	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	< 0,1	0,5-2	< 0,1	< 0,1	φ	φ	1	< 0,1	-
<i>Streptococcus faecalis</i>	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ
<i>Gram-negatief</i>									
<i>Escherichia coli</i>	1-8 ⁴	8	1	4	0,06	0,12-0,25	0,12-0,25	0,12-0,25	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	4	1	2	0,06	0,06	0,06	0,06	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	φ	φ	1-4	4-8	0,06	0,03	0,06	0,12	1
<i>Proteus mirabilis</i>	4-8	8-16	1-4	2-4	0,03	1-2	0,12	0,12	φ
<i>Proteus species (indol pos.)</i>	φ	φ	0,5-φ	1-φ	0,03-0,12	1-2	0,12-0,25	0,12-0,25	φ
<i>Salmonella/Shigella</i>	1-4	4-8	0,5-2	2-8	0,03-0,12	0,12-0,5	0,06-0,12	0,06-0,5	φ
<i>Serratia marcescens</i>	φ	φ	φ	φ	0,06	0,12	0,06	0,03	φ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	φ	φ	φ	φ	16	2-4	2-8	1-2	1-2
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	4-16	8-32	0,25-1	0,25-1	0,03	0,03-0,25	0,03-0,06	0,06-0,12	φ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	< 0,1-1	2	< 0,1-0,25	< 0,1	< 0,03	< 0,03	< 0,03	< 0,03	> 1
<i>Bacteroides fragilis</i>	φ	φ	16-32	16-32	16	16-32	1	16	φ

1 *Inclusief penicilline vormende stammen*
 2 *Cefaloridine is circa vijfmaal werkzaam tegen S. aureus dan de andere middelen in deze groep*
 3 *MRC's van cefalotine zijn doorgaans twee- à viermaal lager t.o.v. Gram-negatieve bacteriën*
 4 *MRC's van cefazolin zijn doorgaans viermaal lager dan van cefalotine*
 φ *Resistent d.w.z. MRC \geq 32 mg/l*

Gebu. 3 '81

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
 Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam
 Dr. J. Bijlmer, Deventer
 Prof. Dr. E. van der Does, Rotterdam

Prof. Dr. A.J. Dunning, Amsterdam
 S. Flikweert, Nijkerk
 Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam
 Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
 Prof. Dr. W. de Jong, Utrecht
 Dr. J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden
 Prof. Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
 Dr. J.P. Nater, Groningen
 Dr. P. Siderius, Leidschendam
 Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
 R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Prof. Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, J.H. de Haan, Prof. Dr. T. Huizinga, Mw H.H. Kortland-Brinkman, Dr. J.P. Nater

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschijnt eenmaal per veertien dagen