

# Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 335  
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 19, nr 13

21 september 1985

## METRONIDAZOL BIJ ANAEROBE BACTERIELE INFECTIES\*

Metronidazol\*\* is evenals tinidazol\*\*\* een nitroimidazolverbinding. Beide middelen zijn reeds lang in gebruik bij de behandeling van trichomoniasis, amoebiasis en giardiasis. De laatste jaren gaat de belangstelling vooral uit naar de toepassing van nitroimidazolverbindingen bij het voorkomen en behandelen van anaërobe infecties. Door onder meer verbeterde anaërobe kweektechnieken en een grotere aandacht voor het anaëroob houden van het materiaal tijdens het transport, is de aanwezigheid van anaëroben bij veel infecties bij de mens aangetoond.

Tinidazol bezit eigenschappen als metronidazol, maar het aantal studies over het gebruik van dit middel bij de profylaxe en behandeling van anaërobe bacteriële infecties is beperkt<sup>1, 2</sup> en een juiste plaats van tinidazol binnen dit gebied is nog niet aan te geven.<sup>3</sup> In Nederland is tinidazol voor de preventie en/of behandeling van anaërobe infecties niet geregistreerd en is ook de intraveneuze vorm niet beschikbaar. In deze bijdrage zal dan ook alleen de plaats van metronidazol bij de profylaxe en behandeling van anaërobe bacteriële infecties worden aangegeven.

### WERKINGSSPECTRUM

Het bacteriële werkingsspectrum omvat uitsluitend strikt anaërobe bacteriën. Van de klinisch belangrijke soorten zijn *Fusobacterium*, *Bacteroides* en *Clostridium*-soorten meestal gevoelig, daarentegen zijn anaërobe streptokokken vaak niet gevoelig. Resistentie-ontwikkeling is in de praktijk tot nu toe zelden beschreven.

### WERKINGSMECHANISME

De precieze werking van metronidazol is niet bekend. Er wordt verondersteld dat reductie plaatsvindt van de nitrogroep van metronidazol in anaërobe micro-organismen hetgeen leidt tot de vorming van kort bestaande cytotoxische intermediairen die daarna uiteenvallen tot niet-toxische eindproducten. Deze intermediairen zijn echter nog nooit geïsoleerd. De werkzaamheid van metronidazol wordt waarschijnlijk veroorzaakt door interactie van een intermediair met DNA.<sup>4</sup> Het middel werkt bactericide.

\*\*Elyzol®, Flagyl®, Metronidazol (div.fabr.)

\*\*\*Fasigyn®

### FARMACOKINETIEK

#### Resorptie en halfwaardetijd

Metronidazol wordt na orale toediening snel en volledig geresorbeerd.<sup>5</sup> Voedsel heeft weinig invloed op de resorptie.<sup>6</sup> De piekwaarde in het serum wordt tussen één en drie uur bereikt.<sup>7, 8</sup> Verschillen in de hoogte van de plasmaconcentratie van metronidazol in diverse studies zijn mogelijk terug te voeren op de verschillen in bepalingstechnieken.

Na rectale toediening worden piekplasmaconcentraties pas na circa vijf uur bereikt (spreiding 4-12 uur).<sup>9-11</sup> Ten opzichte van de orale toediening worden lagere en minder voorspelbare plasmaconcentraties gemeld.<sup>10-14</sup> Deze toedieningsweg zou vooral geschikt zijn voor profylaxe indien orale toediening niet goed mogelijk is en als het acute stadium van de infectie voorbij is. Het minder voorspelbare gedrag van deze toedieningswijze ten opzichte van de orale en parenterale toediening maakt de rectale toediening minder geschikt voor de acute situatie.<sup>13</sup>

De intraveneuze toediening is de meest betrouwbare toedieningsweg om de gewenste plasmaconcentraties in acute situaties te bereiken.

De halfwaardetijd van eliminatie van metronidazol is onafhankelijk van de toedieningsweg en bedraagt circa acht uur.<sup>15</sup> Deze waarde werd ook gevonden bij neonaten,<sup>16</sup> maar in een andere studie werden veel langere halfwaardetijden gemeten (tot 75 uur).<sup>17</sup>

#### Distributie

Metronidazol dringt in vele lichaamsweefsels door zoals in het speeksel, cerebrospinaal vocht, empyeem vocht, abscessen en de gal; het passeert de placenta en is terug te vinden in de moedermelk.<sup>7, 13, 18, 19</sup> De eiwitbinding is laag (1-20%).<sup>7, 20</sup>

#### Metabolisme en uitscheiding

Metronidazol wordt in de lever gemetaboliseerd; er zijn vijf metabolieten aangetoond, die via de urine worden uitgescheiden.<sup>7, 13, 21, 22</sup> De hydroxymetaboliet vormt 40% van de in de metabolieten aangetoond, die via de urine worden uitgescheiden.<sup>7, 13, 21, 22</sup> De hydroxymetaboliet vormt 40% van de in de lever gevormde metabolieten en is als enige microbiologisch actief (activiteit i.h.a. ± 40% van die van metronidazol).<sup>22</sup> Onveranderd metronidazol wordt voor ongeveer 15% via de urine uitgescheiden. Circa 25% wordt uitgescheiden met de faeces.

#### Farmacokinetiek bij verminderde nierfunctie

De kinetiek van metronidazol bij patiënten met verminderde of afwezige nierfunctie is nog nauwelijks bestudeerd. Uit een klein onderzoek werd geconcludeerd dat de halfwaardetijd van metronidazol zelf onafhankelijk is van de nierfunctie. De metabolieten zijn voor hun eliminatie vrijwel geheel aangewezen op de renale uitscheiding en zullen bij een verminderde nierfunctie sterk cumuleren. Bijwerkingen door cumulatie werden niet vermeld.<sup>23</sup> Bij patiënten met ernstig gestoorde nierfunctie zou het zinvol zijn de dosering aan te passen op geleide van de concentratie van metronidazol en de hydroxymetaboliet.<sup>24</sup>

### TOXICOLOGISCHE EVALUATIE

#### Bijwerkingen

Bijwerkingen van metronidazol zijn mild en zijn

vooral gastrointestinaal (misselijkheid). De stof laat een metaalsmaak in de mond achter en kan een (bruine) verkleuring van de urine geven.<sup>4 25</sup> Verder kunnen bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel voorkomen, zoals hoofdpijn, ataxie, slaperigheid en depressie.<sup>4</sup> Tijdens langdurig en hoog gedoseerd gebruik is melding gemaakt van een perifere neuropathie.<sup>24</sup> Thrombophlebitis treedt regelmatig op bij intraveneuze toediening.<sup>25</sup> Incidenteel kan een voorbijgaande huidruptie of eveneens voorbijgaande leukopenie vóórkomen.<sup>4</sup>

#### Risicofactoren

Als risicofactoren die de reden vormen metronidazol niet of uitsluitend op strikte indicatie voor te schrijven worden vermeld:

- ernstige leverfunctiestoornissen; dit in verband met de eerder genoemde metabolisering in de lever;
- zwangerschap omdat metronidazol in het foetale weefsel doordringt (hoewel tot nu toe geen nadelige effecten zijn gemeld);
- borstvoeding vanwege de uitscheiding via de melk.

De veiligheid en effectiviteit van het gebruik van metronidazol bij kinderen is nog onvoldoende bestudeerd.<sup>25 26</sup>

#### Contra-indicaties

Als contra-indicaties voor het gebruik van metronidazol moeten worden aangehouden: gestoord bloedbeeld (leuko- of trombocytopenie), neurologische aandoeningen en een bekende overgevoeligheid voor metronidazol.

#### Interacties

Metronidazol beïnvloedt de plasmaconcentratie en versterkt het effect van sommige cumarine-derivaten door remming van het metabolisme. Gelijktijdig gebruik moet dan ook indien mogelijk worden vermeden.<sup>25</sup> Dit geldt ook voor het gebruik van metronidazol samen met alcohol omdat metronidazol op dezelfde wijze als disulfiram\* de afbraak van acetaldehyde remt; gelijktijdig gebruik met alcohol moet dan ook worden vermeden.<sup>25</sup>

Er is geen antagonisme aangetoond tussen metronidazol en antibiotica die tegen aërobe of facultatief anaërobe bacteriesoorten werkzaam zijn; clindamycine\*\* en tetracyclinen versterken in vitro de werking van metronidazol tegen *Bacteroides fragilis*.

#### Mutagene en carcinogene eigenschappen

Veel onderzoek is gericht geweest op de risico's van potentiële carcinogene en mutagene eigenschappen van metronidazol. Deze onderzoeken zijn gestart vanwege de mogelijkheid dat de metaboliëten die via nitroreductie ontstaan, niet alleen mutageen zijn ten opzichte van een bacteriestam,<sup>7</sup> maar ook een interactie zouden kunnen geven met humaan DNA. 'Follow-up'-studies van 20-25 jaar zouden uiteindelijk een definitief antwoord moeten geven over de risico's.

\*Antabus®, Refusal®

\*\*Voor de verschillende (handels)namen zie overzicht aan het eind van het artikel

Met de huidige kennis kan worden gesteld dat de risico's klein zijn<sup>25 27</sup> en dat aanwijzingen voor mutageniteit en carcinogeniteit bij de mens niet eensluidend zijn.<sup>24 26</sup> De hoge doseringen die nodig zijn om de mutageniteit van metronidazol aan te tonen, worden in de klinische situatie nooit bereikt.<sup>4 24</sup> Zolang echter deze onzekerheden blijven bestaan, wordt geadviseerd metronidazol alleen op een duidelijke indicatie te geven en een behandelingsduur van tien dagen niet te overschrijden.

#### TOEPASSINGSGEBIED BIJ INFECTIES DOOR ANAEROBE MICRO-ORGANISMEN

Metronidazol is met gunstig resultaat voor de profylaxe en therapie van tal van infecties, (mede) veroorzaakt door anaërobe bacteriesoorten, gebruikt. Er zijn verschillende andere antimicrobiële middelen die tegen anaërobe bacteriën werkzaam zijn: clindamycine, lincomycine en chlooramfenicol\*\*; deze hebben een breed anaëroob werkingspectrum. Daarnaast zijn er ook antibiotica die een smaller spectrum in het anaërobe gebied hebben zoals penicillinen, tetracyclinen, (bv. doxycycline) erytromycine, rifampicine, cefoxitine en vancomycine. Deze middelen zullen echter in het algemeen alleen op basis van een aangetoonde gevoeligheid worden toegepast. Chlooramfenicol, hoewel uitstekend werkzaam tegen anaëroben, zal bovendien wegens de - weliswaar geringe - kans op een aplastische anemie zelden zijn geïndiceerd. Clindamycine en de parenterale vorm van lincomycine vormen wel een goed alternatief voor metronidazol behalve wanneer een bacteriedodende werking (endocarditis) of een goede penetratie in de liquor is vereist. De toepassing van de combinatie van amoxicilline met clavulaanzuur verdient bij infecties door anaërobe micro-organismen verder klinisch onderzoek.<sup>28</sup> Voor de behandeling van intra-abdominale infecties, zijn clindamycine en metronidazol gelijkwaardig.<sup>29a</sup>

Naast het geven van antimicrobiële middelen kunnen andere maatregelen zoals drainage van pus en excisie van necrotisch weefsel nodig zijn. Bij gelokaliseerde infecties kunnen deze maatregelen al voldoende zijn. In de beschrijving van het toepassingsgebied worden alleen de belangrijkste infecties genoemd.

#### PROFYLAXE

##### Intra-abdominale chirurgie

**Colorectale chirurgie.** Wondinfecties, abscessen en sepsis veroorzaakt door aërobe en anaërobe bacteriesoorten, komen relatief frequent voor indien profylaxe achterwege wordt gelaten. Een profylaxe die beperkt blijft tot het achterlaten van antibiotica ter plaatse van de ingreep (vóór het sluiten van de buik) gaat waarschijnlijk alleen het ontstaan van wondinfecties tegen.<sup>29b</sup> Een orale profylaxe ('darmsterilisatie'), bijvoorbeeld door het geven van metronidazol en neomycine gedurende drie dagen direct voorafgaande aan een operatie

belemmert wel het ontstaan van wondinfecties, abscessen en sepsis, maar is alleen geschikt voor operaties waarbij geen spoed is geboden zodat er dan voldoende tijd is om daarmee de darmflora uit te schakelen.<sup>30</sup> Een korte (1-dags) parenterale profylaxe met metronidazol en een tegen de aërobe micro-organismen gericht aminoglycoside of  $\beta$ -lactamantibioticum heeft daarom de voorkeur. De profylaxe wordt kort (30-60 min.) voor het begin van de operatie gestart. In een studie van 83 patiënten werd een ééndags profylaxe met metronidazol vergeleken met fysiologisch zout (placebo). In de metronidazolgroep kreeg 14% een diepe wondinfectie en in de placebogroep was dit 51%.<sup>31</sup> Als tijdens de operatie een infectie wordt aangetroffen dient deze gericht en adequaat te worden behandeld.

Ten aanzien van de profylaxe van secundaire peritonitis bleek, in een studie bij 103 patiënten, er geen verschil te zijn in de beschermende werking van de combinatie metronidazol met gentamicine in vergelijking met cefoxitine. Er werden in de metronidazol-gentamicinegroep wondinfecties gezien bij zes van de 48 patiënten (12,5%) in vergelijking met zes van de 52 patiënten (11,5%) in de cefoxitinegroep.<sup>32</sup>

**Appendectomie.** Bij deze ingreep kunnen metronidazol en een aminoglycoside (of cefalosporine) eenmalig preoperatief worden gegeven. Postoperatieve wondinfecties (meestal door *Bacteroides fragilis* en/of *Escherichia coli*) komen echter veel vaker voor bij een geperforeerde of gangreneuze appendix (47-85%) dan bij een normale of ontstoken appendix (6%). Het is onwaarschijnlijk dat antibiotica het geringe percentage in deze laatste groep nog verder kunnen verlagen. Zo ontstond in een vergelijkend onderzoek bij 187 patiënten met een normale of ontstoken appendix, na een ééndags profylaxe met metronidazol (3 dd 1 g als zetpil), bij 5% een postoperatieve wondinfectie en in de controlegroep die geen profylaxe kreeg bij 7%.<sup>33</sup> Er wordt dan ook wel geadviseerd alleen een therapeutische kuur te geven als bij de operatie een perforatie of necrose wordt vastgesteld.<sup>34</sup> Als een niet of nauwelijks ontstoken appendix wordt aangetroffen zijn er geen antibiotica (meer) nodig.

#### **Gebruik in de obstetrie en gynaecologie**

**Uterusexstirpatie.** Na een abdominale of vaginale uterusexstirpatie komen infecties in het kleine bekken relatief frequent voor (resp. 15 en 36%).<sup>35</sup> Omdat zowel aërobe als anaërobe bacteriesoorten kunnen worden geïsoleerd gaat ook hier de voorkeur uit naar een kortdurende parenterale profylaxe gericht tegen zowel aërobe als anaërobe micro-organismen, al zijn ook bij het gebruik van alleen metronidazol gunstige resultaten beschreven.<sup>36</sup> 37 38 patiënten bij wie een hysterec-tomie werd uitgevoerd onder profylaxe met alleen metronidazol kregen geen anaërobe infecties. In de controlegroep kwamen deze infecties bij zes van de 37 patiënten voor.<sup>38</sup> Uit een ander onderzoek bij 270 patiënten bleek de incidentie van wond-sepsis 20,9% in de placebogroep, terwijl in de groep die voor en na de operatie metronidazol

kreeg toegediend, dit percentage 2,2 bedroeg.<sup>37</sup> Als tijdens de operatie een infectie wordt aangetroffen wordt weer een therapeutische kuur gegeven.

#### **THERAPIE**

##### **Anaërobe infecties van hoofd en mond**

Metronidazol is werkzaam bij een *acute ulceratieve gingivitis* (angina van Plaut-Vincent), een infectie waarbij anaëroben een rol spelen.<sup>39-42</sup> Een alternatief voor deze indicatie is een orale penicilline zoals feneticilline. Gunstige resultaten met metronidazol zijn verder beschreven bij niet-traumatische *hersenaabscessen*<sup>43</sup> bij *meningitis* door *Bacteroides fragilis*<sup>44 45</sup>.

##### **Sepsis en endocarditis**

Voor deze infecties, indien veroorzaakt door anaërobe micro-organismen zoals *Bacteroides*, *Fusobacterium*, enz. is metronidazol werkzaam.<sup>46-51</sup> Over deze infecties zijn echter alleen casuïstische mededelingen gedaan. Penicilline en eventueel cefoxitine komen, als de verwekker ervoor gevoelig is, eveneens in aanmerking.

##### **Niet-specifieke vaginitis**

Bij een niet-specifieke vaginitis (synoniem: anaërobe vaginosis of Gardnerella vaginalis syndroom), kan bijna altijd Gardnerella vaginalis (vroegere namen: Haemophilus vaginalis en Corynebacterium vaginale) in combinatie met verschillende anaërobe bacteriesoorten worden gekweekt. Mobiluncus-soorten (de anaërobe 'Vibrio's') worden hierbij in bijna de helft van de gevallen aangetoond.<sup>52-54</sup> Metronidazol is werkzaam bij deze aandoening.<sup>52 55</sup> Als de klachten voldoende ernstig zijn om te worden behandeld kan metronidazol worden overwogen in een doseringsschema van tweemaal daags 500 mg gedurende zeven dagen. 19 van de 20 vrouwen waren kort na het beëindigen van een kuur klachtenvrij en bij hen kon Gardnerella vaginalis niet meer worden gekweekt; na één maand hadden acht patiënten echter weer in meer of mindere mate klachten. Bij 20 vrouwen aan wie een placebo was toegediend bleven de klachten en afwijkingen bestaan.<sup>56</sup> Een alternatief is een dosis van 2 g, die na 48 uur wordt herhaald: bij 23 van de 24 patiënten verdwenen de klinische verschijnselen; van 20 andere patiënten die eenmaal met 2 g metronidazol werden behandeld verdwenen de symptomen bij 17. Vier weken later waren de afwijkingen bij het merendeel van de patiënten afwezig.<sup>57</sup> Het is de vraag of ook de partner moet worden behandeld, omdat Gardnerella vaginalis in geringe hoeveelheden ook bij veel vrouwen zonder klachten kan worden gekweekt.<sup>58</sup>

##### **Clostridium difficile diarree of colitis**

Tijdens of na het gebruik van antibiotica bestaat het risico van het optreden van diarree. In de meeste gevallen is de oorzaak hiervan onbekend. In sommige gevallen is door het antibioticum een resistente Clostridium difficile-stam geselecteerd die in de darm een toxine kan produceren, dat

diarree of colitis veroorzaakt. Een spontaan herstel is regel na het staken van de antibiotica. In ernstige gevallen kan een behandeling met vancomycine per os nodig zijn (4 dd 125 mg gedurende 5-10 dagen).<sup>59</sup> Het veel goedkopere metronidazol (4 dd 250 mg oraal) vormt mogelijk een goed alternatief, zoals uit een vergelijkend onderzoek met vancomycine is gebleken<sup>60</sup> tenzij de klachten tijdens of na het gebruik van metronidazol zijn ontstaan.

#### De ziekte van Crohn

De etiologie van de ziekte van Crohn is niet bekend; anaëroben spelen mogelijk een rol.<sup>61</sup> Metronidazol wordt ook wel bij deze aandoening toegepast waarbij de effectiviteit bij een dosering van tweemaal daags 400 mg vergelijkbaar is met die van sulfasalazine.<sup>62</sup> Mocht men een dergelijke behandeling overwegen dan dient rekening te worden gehouden met het risico van de bijwerkingen, voornamelijk paresthesieën, in verband met de langdurige therapie die voor deze chronische aandoening vaak nodig is.<sup>63</sup> Deze behandeling dient dan ook nog als experimenteel te worden beschouwd.

#### DOSERINGSADVIEZEN

Als globale richtlijnen kunnen de volgende doseringsadviezen worden gegeven. Voor specifieke adviezen wordt verwezen naar de in de tekst aangegeven doseringen.

#### Profylaxe

Metronidazol wordt als profylacticum als volgt gedoseerd:

- oraal: 3x daags 500 mg
- intraveneus: 3x daags 500 mg
- rectaal: 3x daags 1 g

De eerste dosering (aanvangsdosis) kan zonodig

worden verdubbeld. De eerste rectale toediening dient circa vier uur voor de operatie te worden gegeven. De intraveneuze toediening verdient de voorkeur. De profylaxe wordt bij voorkeur tot 24 uur beperkt.

Kinderen tot 12 jaar: zowel oraal als intraveneus 7 mg/kg lichaamsgewicht 3x daags.

#### Therapie

Bij anaërobe infecties en bij angina van Plaut-Vincent zijn dezelfde doseringsadviezen te geven als onder profylaxe.

De duur van de kuur moet zo mogelijk niet langer dan tien dagen zijn. Het verdient aanbeveling de tabletten tijdens of na de maaltijd in te nemen.

#### SAMENVATTING EN CONCLUSIE

Metronidazol is een belangrijke aanwinst voor de behandeling en preventie van ernstige anaërobe infecties.

Voor een niet-specifieke vaginitis is metronidazol, voornamelijk, het middel van de eerste keuze.

Voor behandeling van een ernstige diarree of colitis door *Clostridium difficile* vormt metronidazol in veel gevallen een mogelijk alternatief voor het duurdere vancomycine. Voor de behandeling van menginfecties door aëroben en anaëroben zal metronidazol vaak met een aminoglycoside of cefalosporine worden gecombineerd. Een korte (1-dags) intraveneuze toepassing van een dergelijke combinatie heeft de voorkeur voor profylaxe in de colorectale chirurgie en bij een abdominale of vaginale uterusextirpatie. Er moet dan ook worden geconcludeerd dat metronidazol, bij toepassing op strikte indicatie en binnen een tijdslimiet van circa tien dagen, een relatief veilig geneesmiddel is dat zich een waardevolle plaats heeft verworven bij het voorkómen en behandelen van anaërobe bacteriële infecties.

#### (HANDELS)NAMEN VAN DE VERSCHILLENDE IN DE TEKST GENOEMDE ANTIBIOTICA

amoxicilline - clavulaanzuur	Augmentin®
cefotitine	Mefoxin®
chlooramfenicol	Chlooramfenicol FNA, Chlooramfenicol (div.fabr.), Globenicol®
clindamycine	Clindamycine FNA, Dalacin®
doxycycline	Dagracycline®, Doxycycline (div.fabr.), Doxymycin®, Doxymycin Dispersal®, Dumoxin®, Unidox®, Vibramycin®, Vibra-S®
erytromycine	Abboticine®, Eromycine®, Ery®, Ery-max®, Erythrocine®, Erythro-cine-Es®, Erytromycine (div.fabr.), Ilotycin®
feneticilline	Broxil®
lincomycine	Lincocin®
rifampicine	Rifadin®, Rimactan®
vancomycine	Vancocin®

#### Literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar

#### GENEESMIDDELENBULLETIN

##### Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does  
(voorzitter), Rotterdam  
P.C.M. van den Berg, Amsterdam  
Prof. dr A.J. Dunning, Amsterdam

S. Flikweert, Nijkerk  
H.A. van Geuns, Leidschendam  
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen  
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage  
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede  
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, Voorschoten  
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

**Redactiecommissie:** Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Dr J. Lubsen, Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

**Redactiestaf/-secretariaat:** Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur