

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 7

25 mei 1985

DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN ONGECompliceerde UROGENITALE, RECTALE EN OROFARYNGEALE GONORROE*

In 1976 werden voor het eerst, ook in Nederland, penicillineresistente β -lactamase (penicillinase) vormende gonokokkenstammen (PVGS) geïsoleerd. Sindsdien vormt het vaak endemisch voorkomen van PVGS in vele landen, waaronder ook Nederland, een groot probleem. In de laatste jaren is 5-20% van alle geregistreerde gonorroïsche infecties veroorzaakt door PVGS.

De β -lactamaseproductie van PVGS wordt geïnduceerd door een plasmide, een extrachromosomaal stukje DNA. Er bestaan op zijn minst twee typen β -lactamasevormende plasmiden, één 4,5 megadalton groot, het zogenaamde Azië-plasmide en één 3,2 megadalton groot, het zogenaamde Afrika-plasmide.

Naast de door plasmiden geïnduceerde β -lactamaseproductie die vooral leidt tot een penicillineresistentie komt overal in de wereld ook een andere vorm van resistentie voor, de chromosomale resistentie. Deze bestaat in het algemeen uit een vermindering van de permeabiliteit van de celwand van de gonokokken voor een groot aantal stoffen; dit type resistentie wordt dan ook meestal gekenmerkt door een verminderde gevoeligheid van gonokokkenstammen voor een groot aantal antibiotica tegelijkertijd.

In Nederland vormt de door plasmiden geïnduceerde totale ongevoeligheid voor penicilline een nog groter probleem dan de chromosomaal bepaalde verminderde gevoeligheid voor een aantal antibiotica. In vele delen van de wereld vormen beide typen resistentie een groot probleem, in sommige landen overheerst het probleem van de chromosomale resistentie.

Gonorroïsche infecties komen naar schatting van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) over de

hele wereld per jaar bij meer dan 250 miljoen mensen voor. In Nederland werden in de jaren 1979-1983 jaarlijks gemiddeld 13.000 gevallen van gonorroe aangegeven. Omdat vele artsen vergeten gonorroïsche infecties op te geven ligt het werkelijke aantal waarschijnlijk hoger. Bijna alle gevallen betreffen de ongecompliceerde urogenitale, rectale en orofaryngeale gonorroe.

Deze uitingsvormen van gonorroe zijn bij uitstek geschikt om door de huisarts optimaal te worden gediagnostiseerd en adequaat te worden behandeld. Door dit tijdig te doen en door zelf bronnen en/of contacten op te sporen of dit over te laten aan speciaal opgeleide medewerkers van de Diensten Geslachtsziektenbestrijding kan de huisarts ernstige complicaties, zoals 'pelvic inflammatory disease' (PID): endometritis, salpingitis, adnexitis en peritonitis voorkómen.

DIAGNOSTIEK

De diagnostiek van de ongecompliceerde urogenitale gonorroe berust op een combinatie van anamnestiche, klinische en laboratoriumgegevens.

Anamnese en symptomen

Van belang is of iemand is genoemd als bron of contact van een bewezen gonorroepatiënt en of de incubatietijd van de infectie met die van de acute gonorroe overeenkomt: in de regel 2-5 dagen, bij uitzondering 1-14 dagen.

Bij de man kunnen bij ongecompliceerde gonorroe de volgende verschijnselen optreden: urethritis anterior, proctitis en pharyngitis (orofaryngeale gonorroe).

Bij de vrouw kunnen bij ongecompliceerde gonorrhoe optreden: cervicitis, urethritis (samen ook urogenitale gonorrhoe genoemd), proctitis en pharyngitis. In tabel 1 is bij de verschillende vormen van ongecompliceerde gonorrhoe bij man en vrouw samengevat welke symptomen daarbij al of niet kunnen voorkomen.

Laboratoriumonderzoek

Laboratoriumdiagnostiek kan zich voor de huisarts beperken tot:

- een uitstrijkpreparaat volgens Gram;
- een gonokokkenkweek, gevolgd door een test ter herkenning van β -lactamasevormende gonokokkenstammen, indien nodig met gebruik van een transportmedium (bv. Stuart-transportmedium). Sinds kort is er bovendien een 'solid phase gonococcal enzyme linked immunosorbent assay' (GC-EIA Gonozyne) ontwikkeld die wat betreft gevoeligheid en specificiteit aan de eisen voldoet om bijvoorbeeld bij promiscue vrouwen (sexclub-girls, prostituées) als screeningsmethode te dienen om de aanwezigheid van gonokokken in urethrale en cervicale afnamemonsters uit te sluiten (hoge predictieve waarde van een negatief resultaat).

Op immunofluorescentie-technieken wordt hier in verband met de bewerkelijkheid niet verder ingegaan. De laboratoriumdiagnostiek is samengevat in tabel 2.

In aanvulling op het kweken van gonokokken kunnen van de geïsoleerde gonokokkenkolonies gevoeligheidsbepalingen, uitgedrukt in minimale remmingsconcentraties (MRC's), voor antibiotica worden uitgevoerd. MRC's voor gonokokken kunnen het beste met de agargel-diffusiemethode worden bepaald. Behalve wanneer het traject erg klein is, zoals bij spectinomycine het geval is, kan met tweevoudige verdunningen worden gewerkt bij het bepalen van MRC's. In het therapie-advies van de Geneeskundige Hoofdinspectie (GHI) 1982 worden hiervoor de volgende antibiotica genoemd:

amoxicilline¹, penicilline², tetracycline³ (niet gedurende de zwangerschap voor te schrijven), spectinomycine⁴ en cefuroxim⁵. Desgewenst kunnen ook gevoeligheidsbepalingen tegen andere antimicrobiële middelen, genoemd in tabel 3, worden verricht. In het algemeen zijn MRC's van antibiotica per geïsoleerde gonokokkenstam voor de medicus practicus niet van direct nut. De patiënt is meestal al behandeld voordat de gevoeligheid bekend is. Bij mislukken van de behandeling verdient het echter wel aanbeveling de betrokken gonokokkenstam verder te analyseren wat betreft zijn gevoeligheid voor het gebruikte antibioticum en voor andere antibiotica.

¹Amoxicilline (div.fabr.), Clamoxyl®, Flemoxin®, Hiconcil®

²Penicilline (div.fabr.)

³Ambramycin®, Mervacycline®, Tetrachel®, Tetracycline FNA, Tetracycline (div.fabr.), Tetrarco®

⁴Delspectin®

⁵Zinacef®

THERAPIE

Om een therapiebeleid voor een bepaalde regio meer gefundeerd vast te stellen verdient het aanbeveling, naast het regelmatig uitvoeren van therapie-studies met de in de aanbevolen therapieschema's genoemde antibiotica, op vastgestelde momenten bij steekproeven van gonokokkenisolaties gevoeligheidsbepalingen voor de eerder genoemde antibiotica te verrichten. In Rotterdam hebben studies van dit type uitgewezen dat de daar circulerende gonokokkenstammen in het algemeen gedurende de laatste zes jaar voor vele antibiotica minder gevoelig zijn geworden, vermoedelijk als gevolg van chromosomale resistentie.

Overigens zijn de meeste therapie-adviezen, zoals ook het therapie-advies van de GHI 1982, in hoofdzaak gebaseerd op adviezen uitgebracht door instanties zoals de Centers for Disease Control (CDC) Atlanta, en de World Health Organization (WHO). Deze therapie-adviezen vormen het uitgangspunt van de bespreking van antibiotica en therapieschema's (zie verder).

Algemene richtlijnen

Voor de patiënt en voor de behandelend arts worden behandelingen die in één keer kunnen worden gegeven ('instant treatment') verkozen boven therapieschema's bestaande uit herhaalde doseringen op één of meer dagen. Deze 'instant treatment' bevordert ook de therapietrouw. In het algemeen worden orale behandelingen door de patiënten verkozen boven de per injectie toegevoerde therapieën. Bij de behandeling van de gecompliceerde vormen van gonorrhoe is in de praktijk niet alleen het genezingspercentage van de gonorrhoeïsche infectie van belang, maar is ook het al dan niet antitreponemale effect van de behandeling belangrijk. Daarbij zijn de volgende punten in het geding: wordt een syfilitische infectie in het incubatiestadium door de behandeling volledig gecureerd, wordt de infectie niet volledig gecureerd maar is de patiënt verder niet meer infectieus voor zijn omgeving, of wordt de treponemale infectie in het geheel niet beïnvloed door de antigonorrhoeïsche therapie?

Een ander belangrijk aspect is in hoeverre de antigonorrhoeïsche behandeling ook een tegelijkertijd aanwezige, door *Chlamydia trachomatis* veroorzaakte infectie elimineert, respectievelijk tijdelijk onderdrukt. Dit geldt met name voor de urethrale gonorrhoe bij mannen en bij de cervicale gonorrhoe bij vrouwen, in mindere mate bij de proctitis gonorrhoeïca bij homoseksuele mannen en in nog mindere mate bij de proctitis gonorrhoeïca bij vrouwen.

Bij de behandeling van de gonorrhoeïsche urethritis bij de man kan het effect op tegelijkertijd in de urethra aanwezige *Chlamydia trachomatis* worden geschat aan de incidentie van de na de behandeling optredende postgonorrhoeïsche urethritis (PGU). PGU wordt namelijk in ± 80% van de gevallen veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*. Verder in dit artikel wordt nog nader ingegaan op de behandeling van infecties die tegelijkertijd door *Neisseria gonorrhoeae* en *Chlamydia trachomatis*

worden veroorzaakt.

Tenslotte zijn ook het percentage en de aard van de bijwerkingen van belang bij het bepalen van het geneesmiddel.

DE VERSCHILLENDE BEHANDELINGSMOGELIJKHEDEN

In het navolgende worden de behandelingsmogelijkheden besproken voor patiënten met ongecompliceerde urogenitale, rectale en orofaryngeale infecties volgens het advies van de GHI in januari 1982.

1. Gevallen van ongecompliceerde gonorrhoe bij gevoeligheid voor penicilline:

- Procaïnebenzylpenicilline met penicillinenatrium¹ 4,8 milj./IE intramusculair (2,4 milj./IE in elke bil). Het verdient aanbeveling om 30 minuten vóór de injecties of uiterlijk tegelijkertijd 1 g probenecide² oraal te geven.

- Amoxicilline 3 g (in 1 dosis) gelijktijdig met 1 g probenecide oraal in bijzijn van arts of verpleegkundige in te nemen.

2. Na mislukken van de behandeling van een ongecompliceerde gonorrhoe met penicillinepreparaten of bij het vaststellen van een gonorroïsche infectie met een penicillinasevormende gonokokkenstam komen in aanmerking:

- Cefuroxim 1,5 g intramusculair (750 mg in elke bil);

- Spectinomycinesulfaat 3,2 g intramusculair (1,6 g in elke bil).

Indien het aantal penicillinasevormende gonokokkenstammen 10% of meer gaat bedragen van het totaal aantal gonokokkenstammen, verdient het aanbeveling groepen patiënten, waarbij deze penicillinasevormende stammen in het bijzonder vóór komen (momenteel de risicogroepen: prostituées en door prostituées besmette patiënten) meteen al met cefuroxim of spectinomycinesulfaat te behandelen. Wanneer de penicillinasevormende stammen zich in belangrijke mate buiten de risicogroepen verspreiden, valt te overwegen alle patiënten in die regio direct met cefuroxim of spectinomycinesulfaat te behandelen.

(De WHO raadt echter aan de behandeling van ongecompliceerde urogenitale/rectale gonorrhoe te wijzigen indien tengevolge van welk type resistentie dan ook het misluktingspercentage van de behandeling de 5% overschrijdt. Dit (door de WHO gestelde) overschrijdingspercentage zou bijvoorbeeld in Nederland in de grote steden gedurende de laatste jaren hebben gegolden voor de penicilline-, amoxicilline- en tetracycline-therapie. In dit geval zou in de desbetreffende regio moeten worden overgegaan op het gebruik van de in tabel 3 genoemde andere antibiotica.)

Anderen menen echter dat deze conventionele therapieën kunnen worden gehandhaafd zolang men de patiënten, bij wie de penicillineresistente

stammen aanwezig zijn, maar goed kan definiëren (bv. prostituées en hun cliënten) en deze groepen wel meteen met andere antibiotica behandelt en de overige patiënten met de conventionele therapieën.

3. Bij overgevoeligheid voor penicilline* komen in aanmerking:

- Tetracycline HCl 4x daags 2 capsules à 250 mg (2 g dd) oraal gedurende 5 dagen of doxycycline 1x daags 2 tabletten à 100 mg oraal gedurende 5 dagen (niet gedurende de zwangerschap voor te schrijven).

- Spectinomycinesulfaat als onder 2.

4. Behandeling van ongecompliceerde orofaryngeale gonorrhoe:

Deze lokalisatie wordt veroorzaakt door orogentaal contact en geneest waarschijnlijk vanzelf.

Epidemiologisch is deze aandoening van weinig of geen betekenis. Daarom wordt speciale behandeling door sommige specialisten onnodig geacht. Infecties die door niet-penicillinasevormende gonokokkenstammen worden veroorzaakt reageren in het algemeen goed op de onder 1 genoemde procaïnebenzylpenicilline-behandeling. Desgewenst kunnen infecties veroorzaakt door penicillinasevormende gonokokken worden behandeld met rosoxacin oraal of ceftriaxon intramusculair (tabel 3).

In tabel 3 staan, behalve een overzicht van conventionele (therapie-advies GHI 1982) en andere anti-gonorroïsche therapieën voor de verschillende vormen van gonorrhoe, ook het antitreponemaal effect en het percentage optredende postgonorroïsche urethritis. Tevens worden de frequentie en de aard van de bijwerkingen genoemd.

Zoals vermeld zijn deze gegevens in hoofdzaak gebaseerd op de therapie-adviezen van de WHO en de CDC/Atlanta.

BEHANDELING VAN GONORROÏSCHE EN DOOR CHLAMYDIA TRACHOMATIS VEROORZAAKTE INFECTIES TEGELIJKERTIJD

Gezien het feit dat gonorroïsche patiënten zeer vaak ($\pm 30\%$) tegelijkertijd met *Chlamydia trachomatis* zijn besmet wordt in een aantal landen een behandeling voorgestaan die zowel *N. gonorrhoeae* als *Chlamydia trachomatis* elimineert, bijvoorbeeld amoxicilline 3 g en clavulaanzuur 250 mg (= 2 tabl. Augmentin 500/125® + 2 g amoxicilline) oraal of cefuroxim intramusculair gevolgd door tetracycline HCl oraal of doxycycline oraal gedurende een week. Het voordeel van deze behandeling is een snelle eliminering van *Chlamydia trachomatis* en het voorkómen van postgonorroïsche urethritis. Het nadeel is het grote aantal patiënten ($\pm 70\%$) dat men behandelt, het in absolute zin opvoeren van de bijwerkingen en het grote aantal vrouwelijke patiënten dat zonder noodzaak na be-

¹Bicilline®
²Benemid®

*Een reactie op amoxicilline of ampicilline behoeft nog geen penicilline-allergie te betekenen

handeling aan een vaginale candidiasis gaat lijden. Bij de behandeling van gravidæ kan, in plaats van tetracycline of doxycycline, erytromycine worden toegepast.

In Nederland is een aantal specialisten er al toe overgegaan gonorroïsche patiënten tegelijkertijd een tegen *Chlamydia trachomatis* gerichte behandeling te verstrekken.

CONCLUSIE EN SAMENVATTING

Het vóórkomen van penicillineresistente gonokokken is een groot probleem geworden. Wat betreft

het therapeutisch beleid kunnen in het algemeen de in het advies van de Geneeskundige Hoofdinспекtie (1982) aanbevolen penicilline, amoxicilline en tetracycline bij de behandeling van urogenitale en rectale gonorrhoe nog worden gehanteerd. Dit geldt althans voor regio's waar het misluktingspercentage de 10% niet overschrijdt en/of waar de groepen patiënten met resistentie, respectievelijk verminderde gevoeligheid voor penicilline en tetracycline duidelijk kunnen worden gedefinieerd. Indien hieraan niet kan worden voldaan dient behandeling met spectinomycinesulfaat of de in tabel 3 genoemde cefalosporinen te worden overwogen.

Tabel 1	MAN	VROUW
zowel bij heteroseksuelen als bij homoseksuelen	<p><i>urethritis anterior</i></p> <p>dysurie meestal geelgroen écoulement</p> <p>(10% van de patiënten subjectief asymptomatisch, 5% van de patiënten objectief geen écoulement)</p>	<p>urogenitale infectie <i>urethritis/cervicitis</i></p> <p>dysurie pollakisurie gelige, vaginale fluor</p> <p>(> 60% van de vrouwen is asymptomatisch)</p>
	<p><i>pharyngitis of orofaryngeale gonorrhoe</i></p> <p>Bijna nooit symptomen. Incidenteel keelpijn. Vaker aanwezig bij homoseksuele mannen dan bij vrouwen. Vaker aanwezig bij vrouwen dan heteroseksuele mannen. Epidemiologisch van weinig betekenis in Nederland. Geneest vaak vanzelf in enkele maanden.</p>	
bij mannelijke homoseksuelen en bij vrouwen	<p><i>proctitis</i></p> <p>Zelden symptomen. Vaker symptomen bij mannelijke homoseksuelen dan bij vrouwen. SLIJM, BLOEDVERLIES PER ANUM, BRANDERIGHEID EN JEUK PERIANAAL, PIJN BIJ DEFAECEREN. Bij vrouwen is proctitis het gevolg van contaminatie met vaginale gonokokkenhoudende fluor of rectogenitaal geslachtsverkeer; bij mannelijke homoseksuelen t.g.v. rectogenitaal geslachtsverkeer.</p>	

Gebu® 4'85

Tabel 2		OBLIGATE DIAGNOSTIEK			indien nodig	aanvullende diagnostiek	
			uitstrijk-preparaat vlg. Gram	gonokokkenkweek	test op β -lactamase	transport-media ²	GC-EIA ³
vrouw	urogenitale gonorrhoe	cervix urethra	+ ¹ + ¹	+ +	+ +	+ +	+ ⁴ + ⁴
man en vrouw		rectum oropharynx	- -	+ +	+ +	+ +	- -
man		urethra	+	+	+	+	+ ⁵

¹ Gevoeligheid ligt echter laag (< 60%)

² Indien geen directe beënting van materiaal op gonokokkenkweek mogelijk is

³ 'Gonococcal enzyme linked immunosorbent assay' (hoge predictieve waarde van een negatief resultaat)

⁴ Vooral als screeningsmethode bij promiscue vrouwen (prostituées en sexclubgirls)

⁵ Bij de man is de gevoeligheid niet significant hoger dan die van Gram-preparaat (bijna 100%)

Gebu® 5'85

Tabel 3

AANTAL KARAKTERISTIEKEN VAN CONVENTIONELE EN ANDERE THERAPIEEN BIJ DE BEHANDELING VAN GONORROE

CONVENTIONELE THERAPIEEN	'instant treatment'	langer durende behandeling	orale behandeling	parenterale behandeling (i.m.)	(te verwachten) genezingspercentages			antitreponemaal effect ¹	percentage op-tredende post-gonoroïsche urethritis	frequentie van de bijwerkingen ²	aard van de bijwerkingen
					urogenitale gonorroe	rectale gonorroe	orofaryngeale gonorroe				
					80-90%	80-90%	80-90%				
procainebenzylpenicilline met penicilline-natrium (Biciliine®) 4,8 milj. i.m. + 1 g probenecide (Benemid®) oraal	+	-	+	+	80-90%	80-90%	80-90%	+++	30-40%	+	syndroom van Hoigné, anafylactische reacties, shock
amoxicilline (Amoxicilline (div. fabr.), Clamoxyl®, Flemoxin®, Hiconcil®) 3 g + 1 g probenecide oraal	+	-	+	-	80-90%	70-80%	50-60%	+	30-40%	+	amoxicilline-exantheem, diarree
cefuroxim (Zinacef®) 1,5 g i.m.	+	-	-	+	> 95%	> 90%	> 80%	++	30-40%	+	exantheem
specinomycinesulfaat (Delspectin®) 3,2 g i.m.	+	-	-	+	> 95%	> 95%	65-75%	+	30-40%	+	geneesmiddelenexantheem
tetracycline HCl (Ambramycin®, Mer-vacycline®, Tetrachel®, Tetracycline (caps. susp.) FNA, Tetracycline (div. fabr.), Tetrarco®) 4x dd 500 mg oraal gedurende 5 dagen	-	+	+	-	80-90%	70-80%	80-90%	++	< 10%	+	misselijkheid, braken, diarree, vaginale candidiasis
ANDERE THERAPIEEN											
doxycycline (Dagracycline®, Doxycycline (div. fabr.), Doxymycin®, Doxymycin Dispersal®, Dumoxin®, Unidox®, Vibramycin®, Vibra-S®) 1x dd 200 mg oraal gedurende 5 dagen	-	+	+	-	80-90%	70-80%	80-90%	++	< 10%	+	misselijkheid, braken, diarree, fotosensibiliteit, vaginale candidiasis
minocycline (Minocin®) 1x dd 100 mg oraal gedurende 5 dagen	-	+	+	-	80-90%	70-80%	80-90%	++	< 10%	+	misselijkheid, braken, diarree vestibulaire toxiciteit, vaginale candidiasis
amoxicilline 3 g + clavulaanzuur 250 mg (2 tabl. Augmentin 500/125® + 2 g amoxicilline) + 1 g probenecide oraal	+	-	+	-	90-95%	85%	60-70%	+	30-40%	+	amoxicilline-exantheem, diarree
thiamfenicol (Urfamycine®) 2,5 g oraal	+	-	+	-	90%	90%	90%	+	25%	++	diarree, dunne ontlasting, reversibele beenmergdepressie bij langdurige behandeling
rosoxicine* 300 mg oraal	+	-	+	-	90%	90%	> 95%	+	30-40%	+++	duizeligheid, nausea
cefotaxime (Claforan®) 1 g i.m.	+	-	+	+	98%	90%	70-80%	+	30-40%	+	exantheem
cefotixime (Mefoxin®) 2 g i.m.	+	-	+	+	98%	90%	70-80%	+	30-40%	+	exantheem
ceftriaxon (Rocephin®) 250 mg i.m.	+	-	-	+	98-100%	98-100%	98-100%	+	30-40%	+	exantheem
erytromycine** (Abboticine®, Eromycine®, Eryc®, Ery-max®, Erythrocin®, Erythrocin-ES®, Erytromycine (div. fabr.), Iloxylin®) 2x dd 1 g oraal gedurende 1 week	-	+	+	-	80-90%	80-90%	80%	+	< 10%	+	gastro-intestinale klachten

* Als geneesmiddel nog niet geregistreerd

** i.v.m. snelle resistentie-ontwikkeling alleen bij gravidae

1 + zwak aanwezig 2 + incidenteel aanwezig

++ aanwezig ++ betrekkelijk vaak aanwezig

+++ sterk aanwezig +++ zeer vaak aanwezig

Literatuur

- Stolz E, Suurmond D. in: Seksueel overdraagbare aandoeningen. Stafleu's Wetenschapp. Uitgeversmij, Alphen a/d Rijn 1981.
- Reviews of infectious diseases 1982; 4 (suppl): nr 6 (Nov-Dec). The University of Chicago Press.
- Centers for Disease Control. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 1982. Morbidity and mortality weekly report 1982; 31(suppl): nr 25.
- Geneeskundige Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid. Circulaire van 1982, nr 205920.
- Report of a WHO Consultative Group, Geneva 16-19 November 1982. Current treatments in the control of sexually transmitted diseases. WHO-VDT/83.433.
- Klingeren B van, Wijngaarden LJ van, Dessens-Kroon M et al. Penicillinase-producing gonococci in the Netherlands in 1981. J Antimicrob Chemother 1983; 11: 15-20.
- Stolz E. Onderzoek en behandeling van de ongecompliceerde, urogenitale, rectale en orofaryngeale gonorrhoe. Bulletin Seksueel Overdraagbare Aandoeningen 1984; 4.
- Oranje AP, Stolz E. Gonorrhoea. Abbott NV Diagnostics Division. 1984.

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. Dukas (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 veelevoudigd 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