

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 18, nr 8

11 augustus 1984

ANTIFLOGISTISCHE ANALGETICA BIJ 'REUMATISCHE' AANDOENINGEN*

In de laatste 20 jaar is de groep van de antiflogistische analgetica aanzienlijk uitgebreid. Van deze stoffen, die in navolging van de Angelsaksische literatuur ook in ons land wel worden aangeduid als de NSAID's (non-steroidal analgesic anti-inflammatory drugs), is thans een dertigtal op de markt. Er ontstaat daardoor vaak een 'embarras du choix' en in de praktijk kan men dan ook waarnemen dat de op dit terrein onervaren arts zijn keuze laat vallen op de allerlaatste middelen waarmee hij of zij kennis heeft gemaakt.

Men kan zich afvragen of er in Nederland teveel antiflogistische analgetica op de markt zijn. Zo werd in 1980 in Nederland slechts een zestal antiflogistische analgetica regelmatig voorgeschreven terwijl er 21 beschikbaar waren. Voor een eerdere bespreking van deze groep van stoffen wordt verwezen naar het artikel 'Antirheumatica' (Gebu 1980; 14: nr 9).

Werkingswijze

Antiflogistische analgetica worden veelal toegepast om niet-bacteriële, zogenaamde reumatische ontstekingen, te bestrijden. Deze middelen worden ook gebruikt bij de behandeling van ontstekingen veroorzaakt door een trauma.

Antiflogistische analgetica zijn niet in staat het causale agens te elimineren, maar kunnen alleen, zoals de naam zegt, de ontstekingsverschijnselen tot op zekere hoogte onderdrukken. De infiltratie van leukocyten op de plaats van de laesie wordt echter nauwelijks beïnvloed. De antiflogistische analgetica zijn tevens slechts gebrekkig in staat

het vrijkomen van enzymen uit fagocyterende leukocyten te verhinderen; aan deze enzymen wordt het ontstaan van weefselbeschadiging toegeschreven. Verder zijn er geen aanwijzingen, dat deze geneesmiddelen de immunologische reacties die aan een ontsteking voorafgaan of deze begeleiden, onderdrukken.

Hoe moet het werkingsmechanisme van deze antiflogistische analgetica worden verklaard? Het bleek dat deze middelen onder meer in staat zijn de synthese van prostaglandinen te remmen.

Prostaglandinen worden gevormd uit arachidonzuur (o.i.v. het enzym cyclo-oxygenase) in de celwand wanneer deze door mechanische, fysische of (bio-)chemische prikkels wordt beschadigd.

Behalve de prostaglandinen (D_2 , E_2 en F_{2a}) komen daarbij ook prostacycline en thromboxaan vrij. Deze producten worden niet steeds in dezelfde verhouding gesynthetiseerd, hun voorkomen wisselt van weefsel tot weefsel.

Prostaglandine E_2 en prostacycline geven vasodilatatie, zij versterken tevens de werking van andere mediators, zoals bradykinine en histamine die invloed hebben op de permeabiliteit van de vaatwand, waardoor oedeemvorming kan worden verklaard. Het effect van bradykinine en histamine op de pijnsensatie wordt aanzienlijk versterkt wanneer de pijngevoelige zenuwuiteinden door prostaglandinen zijn gesensibiliseerd.

Verder blijkt een verhoogde prostaglandine-concentratie in het cerebrospinale vocht koorts te kunnen veroorzaken. Remming van de productie van prostaglandine kan het antipyretische effect van antiflogistische analgetica verklaren.

Uit arachidonzuur worden echter niet alleen prostaglandinen, maar ook (o.i.v. het enzym lipoxygenase) leukotrienen gevormd. Dit zijn eveneens mediators bij het ontstaan van ontstekingsverschijnselen. Deze mediators beïnvloeden de influx van leukocyten. Antiflogistische analgetica hebben op de vorming hiervan geen invloed en zijn derhalve niet in staat de ontstekingsverschijnselen volledig te onderdrukken.

Glucocorticosteroiden daarentegen blokkeren de synthese van arachidonzuur (door remming van het enzym fosfolipase A₂); daardoor kunnen geen prostaglandinen, maar ook geen leukotrienen meer worden gevormd. Glucocorticosteroiden hebben derhalve niet alleen effect op oedeemvorming, pijn en koorts, maar ook op de influx van cellen in het ontstoken gebied.

Algemene bijwerkingen

Niet alleen de werking maar ook de bijwerkingen van antiflogistische analgetica worden vooral verklaard door de mate waarin ze de vorming van prostaglandinen kunnen remmen.

Een belangrijke bijwerking van antiflogistische analgetica is het frequent voorkomen van maagdarmlichtheden met eventueel occult bloedverlies. De maag- en darmmucosa produceert prostacycline dat op zijn beurt weer de vasodilatatie mede reguleert. Een verminderde vorming van prostacycline veroorzaakt vasoconstrictie met ischemie en daardoor lokale beschadiging van de darmwand met de kans op bloedingen. In meer of mindere mate veroorzaken antiflogistische analgetica bovendien een afname van de glomerulaire doorbloeding en kunnen ze aanleiding geven tot een geringe retentie van natriumionen en water. Verder geven antiflogistische analgetica in het algemeen een verlengde bloedingstijd en een verminderde aggregatie van trombocyten.

Te verwachten is dat op den duur geneesmiddelen beschikbaar komen die selectief de werking van bepaalde prostaglandinen remmen, dan wel het effect van het enzym fosfolipase A₂ blokkeren zonder de ongewenste neveneffecten te hebben van de glucocorticosteroiden.

Algemene aspecten van de toepassing

Aangezien goede parameters om de effectiviteit van antiflogistische analgetica te meten ontbreken, is de behandeling met deze stoffen vrijwel geheel empirisch.

Daarbij komt dat de ware aard van de te behandelen reumatische aandoeningen onvoldoende bekend is. Het verdwijnen van start- en ochtendpijn en stijfheid en het oordeel van de patiënt, alsmede de koortsonderdrukkende werking, zijn vrijwel de enige criteria waarop het voorschrijfpatroon van deze middelen is afgestemd. Het is dan ook zinloos andere parameters te toetsen, behalve die om de toxiciteit van dergelijke preparaten te meten.

De keuze van het middel zal in het algemeen afhankelijk zijn van de aard en de ernst van het ziekteproces, de individuele gevoeligheid, bijkomende ziekten en de te verwachten bijverschijnselen. Zo is acetylsalicylzuur bij jicht niet geïndi-

ceerd omdat het in een lagere dosering onvoldoende antiflogistisch effect heeft en daarbij dan ook nog urinezuurretentie veroorzaakt. Om de jichtaanvallen te couperen zal men daarom kunnen kiezen voor indometacine, naproxen, sulindac, diclofenac, piroxicam of fenybutazon. Ook zal men bij collageenziekten waarbij andere geneesmiddelen zoals goud of d-penicillamine worden toegepast, die als zodanig al huidafwijkingen of beenmergdepressie kunnen veroorzaken, geen tweede middel voorschrijven, zoals één van de pyrazolinonderivaten, die gelijksoortige bijverschijnselen kunnen geven.

Bij patiënten die reeds verschillende andere geneesmiddelen krijgen, zal niet in eerste instantie worden gekozen voor acetylsalicylzuur, waarvan om een voldoende werking te verkrijgen 3 g of meer per etmaal moet worden gebruikt. Dit zou betekenen dat er dan nog tenminste zes tabletten aan de reeds ingestelde medicatie worden toegevoegd.

Onverklaard blijft echter waarom het effect van diverse antiflogistische analgetica per patiënt verschillend kan zijn, zowel wat betreft de therapeutische werking als het voorkomen van bijverschijnselen.

Bijverschijnselen zijn ook afhankelijk van eventueel aanwezige lever- of nierafwijkingen of een hypalbuminemie. Bij lever- en nierfunctiestoornissen is het raadzaam de dosering aan te passen en een middel te kiezen dat voornamelijk via de nieren respectievelijk de lever wordt geëlimineerd. De meeste antiflogistische analgetica hebben een sterke eiwitbinding. Ze kunnen daardoor andere geneesmiddelen uit hun eiwitbinding verdringen waardoor de werking daarvan wordt versterkt. Dit kan met name het geval zijn bij gelijktijdig gebruik van cumarine-anticoagulantia, resp. van orale bloedsuikerverlagende stoffen. Een absolute contra-indicatie is het optreden van bronchospasmen welk laatste effect eveneens wordt toegeschreven aan remming van de prostaglandinesynthese. Terughoudendheid is verder geboden bij aanwezigheid van, of bij eerder doorgemaakt ulcus pepticum.

Uiteraard zijn hier slechts de meest voorkomende bijwerkingen en interacties van deze middelen vermeld.

DE VERSCHILLENDE GROEPEN ANTIFLOGISTISCHE ANALGETICA

SALICYLATEN EN VERWANTE VERBINDINGEN

Acetylsalicylzuur is nog steeds het prototype uit de groep van antiflogistische analgetica.

De oplosbare vorm (als calciumzout-ureumverbinding) wordt over het algemeen goed verdragen. Bij kinderen is het nog steeds het middel der eerste keuze. Om een goed antiflogistisch effect te verkrijgen is het echter nodig dat voldoende hoge bloedspiegels worden bereikt (2,0-2,4 mmol/l = 25-30 mg%).

Het is niet aangetoond dat acetylsalicylzuur bij gelijktijdig gebruik van andere antiflogistische analgetica een synergistisch effect heeft. Boven-

dien doet het de bloedspiegel van deze laatste over het algemeen iets afnemen.

Een nadeel van het gebruik van salicylaten is dat bij adequate dosering de therapeutische breedte betrekkelijk gering is.

Door chemische modificaties van salicylzuur, hetgeen heeft geleid tot de ontwikkeling van diflunisal, heeft men getracht het nadeel van de maagdarmklachten te ondervangen. Hetzelfde heeft men getracht te bereiken door een andere toedieningsvorm van acetylsalicylzuur te vervaardigen, bijvoorbeeld Rhonal® en Acenterine®. Tenslotte heeft men, om dezelfde reden, paracetamol veresterd aan acetylsalicylzuur, waardoor benorilaat is ontstaan. Binnen de verrichte experimenten blijkt het bloedverlies met deze preparaten inderdaad relatief geringer te zijn. Of dit ook geldt voor grote groepen patiënten staat echter niet vast.

Bij ernstige nierfunctiestoornissen wordt diflunisal, evenals de andere salicylzuurpreparaten, minder snel uit het lichaam verwijderd.

INDOLAZIJNZUURDERIVATEN

Indometacine is één van de sterkste antiflogistische analgetica. Zowel oraal als rectaal toegediend wordt het snel geabsorbeerd. Het middel wordt in de lever omgezet. De bloedspiegels zijn afhankelijk van de dosis en frequentie waarmee indometacine wordt toegediend.

De meeste bijverschijnselen ontstaan binnen twee tot vier weken; late bijverschijnselen zijn zeldzaam. Maagklachten komen het meest frequent voor. Daarnaast kan indometacine invloed hebben op het centrale zenuwstelsel, gekenmerkt door hoofdpijn, verschijnselen van depersonalisatie, gevoel van zeeziekte, tremoren en depressie. Deze bijverschijnselen kunnen echter in meer of mindere mate ook bij de andere antiflogistische analgetica voorkomen. Verder kunnen bestaande nierfunctiestoornissen onder invloed van indometacine verergeren.

Daarnaast kan de toedieningsvorm van belang zijn voor het ontstaan van bijwerkingen. Zo blijkt bij het gebruik van het kortgeleden ontwikkelde preparaat met vertraagde afgifte (waarin het vrijkomen van indometacine o.i.v. osmotische druk wordt geregeld) in enkele gevallen darmperforatie, distaal van het duodenum, te zijn opgetreden. Dit preparaat (Indosmos) is inmiddels uit de handel genomen. Verder moet bij toepassing van indometacine rekening worden gehouden met de mogelijkheid van kruisovergevoeligheid ten aanzien van acetylsalicylzuur.

Tolmetine toont zowel chemisch als farmacologisch enige gelijkenis met indometacine. Bijverschijnselen van het centrale zenuwstelsel zijn echter over het algemeen minder ernstig. Tolmetine kan worden voorgeschreven bij kinderen (met juveniele chronische arthritis) die eerder bijverschijnselen op salicylaten hebben getoond.

Sulindac, het indeenderivaat van indometacine, is een pro-geneesmiddel, dit wil zeggen dat in het lichaam gedeeltelijke omzetting plaatsvindt in een metaboliet, waaraan de werking van het middel wordt toegeschreven. Het heeft een aanmerkelijk langere halfwaardetijd dan indometacine, waardoor

het slechts tweemaal per dag hoeft te worden gegeven.

Bijverschijnselen van het centrale zenuwstelsel worden nauwelijks waargenomen.

PYRAZOLINONDERIVATEN EN VERWANTE VERBINDINGEN

De pyrazolinonderivaten: fenylbutazon en oxyfenbutazon zijn nog steeds de sterkst werkzame antiflogistische analgetica; deze middelen kunnen echter zeer ernstige bijverschijnselen veroorzaken, zoals beenmergremming, gastrointestinale klachten en uitgebreide huidafwijkingen.

De vochtretentie van pyrazolinonderivaten is sterker dan van de andere antiflogistische analgetica zodat vooral bij oudere patiënten gevaar bestaat voor ontstaan van asthma cardiale.

De pyrazolinonderivaten worden langzaam gesorbeerd, hebben een lange halfwaardetijd en worden derhalve traag uit het lichaam verwijderd. Aangezien er antiflogistische analgetica met minder bijwerkingen beschikbaar zijn, behoren ze zeker niet als eerste keuze te worden gegeven.

Het is te betwijfelen of zij nog in de huisartspraktijk thuishoren.

Hun indicatiegebied is beperkt tot ernstige vormen van arthritis en spondylitis en dan nog bij voorkeur als monotherapie. Een uitzondering bestaat voor azapropazon; hoewel het in kinetiek niet verschilt van de andere pyrazolinonderivaten, zijn van het middel geen ernstige bijverschijnselen beschreven. Klinische studies en de ervaring leren dat het minder therapeutisch werkzaam blijkt dan de andere pyrazolinonderivaten.

PROPIONZUURDERIVATEN

De propionzuurderivaten blijken als groep tot dusverre relatief de minste bijwerkingen te hebben. Wel wordt er tussen de diverse middelen binnen deze groep enig verschil in werking beschreven.

Dit kan ten dele worden toegeschreven aan het verschil in grootte van de groepen patiënten en de verschillende ziekten die hiermee worden behandeld, alsmede aan eventueel bijkomende ziekten of gebruik van andere medicamenten. Het antiflogistisch analgetische effect is echter soms ook minder dan van bijvoorbeeld indometacine of fenylbutazon bij ziekten zoals spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew) en ernstige vormen van reumatoïde arthritis. Deze middelen hebben bij minder ernstige vormen van reumatoïde arthritis, osteoartrose en traumatische aandoeningen van het bewegingsapparaat de salicylaten voor een groot deel verdrongen omdat hun toepassingsvorm eenvoudiger is en zij in het algemeen minder bijverschijnselen veroorzaken.

De propionzuurderivaten worden na inname snel gesorbeerd, zodat de maximale bloedspiegelwaarde snel is bereikt. De halfwaardetijd is kort, behalve die van naproxen, zodat dit middel slechts een- à tweemaal daags hoeft te worden ingenomen. Bij vergelijking van vier propionzuurpreparaten bleken ketoprofen en fenoprofen iets meer gastrointestinale klachten te geven dan naproxen en ibuprofen.

Een recent geïntroduceerd middel uit deze groep

is suprofen waarmee de ervaring nog beperkt is.

FENYLAZIJNZUURDERIVATEN

De fenylazijnzuurderivaten zijn in werkzaamheid vergelijkbaar met de propionzuurderivaten. Van deze stoffen worden de minste bijverschijnselen beschreven van diclofenac. Alclofenac kan allergische huidafwijkingen veroorzaken. Verder wordt, wegens de zeer geringe kans op onder meer hemolyse en trombocytopenie aangeraden bij langdurig gebruik het bloedbeeld te controleren. Na orale of rectale toediening wordt diclofenac snel geresorbeerd. Het kan bij ernstig nierfunctieverlies worden voorgeschreven, omdat eliminatie via de gal plaatsvindt. Het overgrote deel is binnen 72 uur weer uitgescheiden.

STOFFEN DIE ZIJN AFGELEID VAN OXICAMEN

Hoewel de stoffen die van *oxicamen* zijn afgeleid (o.a. piroxicam) in chemische structuur van de andere groepen van antiflogistische analgetica verschillen komen werking en bijwerkingen ervan wel hiermee overeen. Door de lange halfwaardetijd (gem. 40 uur) van de van oxicamen afgeleide middelen behoeven ze slechts eenmaal daags te worden toegediend. Door deze lange halfwaardetijd blijkt bij een dosering van 20 mg per dag na zeven dagen een 'steady state' te worden bereikt.

OVERIGE MIDDELEN

De *fenamaten** hebben weinig toepassing gevonden omdat ze minder effectief zijn dan bijvoorbeeld indometacine en meer bijverschijnselen, onder andere diarree, geven dan de propionzuurderivaten. *Metiazininezuur** is wel een effectief antiflogistisch analgeticum, maar heeft een relatief hoge frequentie van bijverschijnselen, zoals huidafwijkingen, maagdarm- en mictieklachten. Daarentegen is *benzidamine* een weinig effectief antiflogistisch analgeticum. Beide middelen worden nauwelijks meer toegepast.

Nifluminezuur kan gastrointestinale pijn, maagklachten en diarree veroorzaken. Verder heeft het als nadeel dat de effectieve en maximale dosis dicht bij elkaar liggen.

De ervaringen met *tiaprofeenzuur* zijn nog relatief

*In Nederland niet (meer) verkrijgbaar

gering; in effectiviteit en het voorkomen van bijwerkingen lijkt dit middel vergelijkbaar met de propionzuurderivaten, waarbij dit middel ook wel wordt ingedeeld. Vooral in de dosering van 1200 mg per dag (zie overzicht) moet rekening worden gehouden met maagklachten.

KEUZE VAN DE MIDDELEN

Gezien het grote aantal antiflogistische analgetica dat thans beschikbaar is, kan men het beste trachten ervaring op te doen met één of enkele middelen uit elke groep. Het zou wenselijk zijn dat, in overleg tussen huisartsen en specialisten binnen de regio, naar eenvormigheid van behandeling wordt gestreefd bij de onderscheiden groepen van aandoeningen, zoals:

- traumatische en degeneratieve aandoeningen van de weke delen;
 - arthrosis en spondylarthrosis;
 - verschillende vormen van artritis;
 - spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew) en andere seronegatieve spondylo-artropathieën.
- Uiteraard moet ook met de leeftijd van de patiënt, bijkomende ziekten en de noodzaak andere geneesmiddelen tegelijkertijd toe te dienen, rekening worden gehouden.

Op grond van de gegevens in dit artikel kan, naar het oordeel van de auteur, globaal het volgende worden geadviseerd bij de behandeling van reumatische aandoeningen.

Eerste keus: een propionzuurderivaat of acetylsalicylzuur (oplosbare of enteric coated vorm).

Uitwijkmogelijkheid: bij onvoldoende effect of het ontstaan van bijverschijnselen:

- een fenylazijnzuurderivaat (diclofenac);
- een indolazijnzuurderivaat (sulindac en tolmetine);
- piroxicam;

Bij ernstige situaties, zoals zeer actieve reumatoïde artritis en ernstige spondylitis ankylopoetica en als korte kuur bij een jichtaanval: indometacine, hoge doses acetylsalicylzuur (bloedspiegel 2-2,4 mmol/l), hoge doses propionzuurderivaten en, indien deze middelen falen, fenylbutazon of oxyfenbutazon.

Bij patiënten met acute pijnproblemen moet de voorkeur worden gegeven aan snelwerkende preparaten, bijvoorbeeld acetylsalicylzuur in oplosbare vorm, ibuprofen, pirofen of indometacine.

DE IN NEDERLAND VERKRIJGBARE ANTIFLOGISTISCHE ANALGETICA (ANTIRHEUMATICA)			
stofnamen	enkele handelsnamen	gemiddelde dosering (dag)	maximale dosering dag
SALICYLATEN EN VERWANTE VERBINDINGEN acetylsalicylzuur id. enteric coated id. gecoate microkorrels id. als oplosbaar calciumzout- ureumverbinding benorilaat diflunisal	diverse preparaten Acenterine Rhonal Ascal, Carbasalaatcalcium FNA, Libradol Benortan, Spierifex Dolocid	2400-6000 mg in 4x 2000 mg in 4x 2000 mg in 4x 3600 mg in 4x 4000 mg in 2x aanvangsdosis 500 mg, daarna 500-750 mg in 2x	6000 mg 6000 mg 4000 mg 6000 mg 8000 mg 1000 mg
INDOLAZIJNZUURDERIVATEN indometacine id. preparaat met vertraagde afgifte sulindac tolmetine	Indocid, Indophar Indosmos** Arthridex, Clinoril Tolectin	75-150 mg in 3x 1-2 'dosules' 400 mg in 2x 1200 mg in 3x	200 mg — 400 mg 2000 mg
PYRAZOLINONDERIVATEN EN VERWANTE VERBINDINGEN azapropazon fenylbutazon oxyfenbutazon	Prolixan 300 Butazolodin, Fenylbutazon FNA Tanderil	1200 mg in 2x 300 mg in 3x 300 mg in 3x	1800 mg 600 mg 600 mg
PROPIONZUURDERIVATEN fenoprofen flurbiprofen ibuprofen ketoprofen* naproxen pirprofen suprofen	Fepron Froben Brufen, Ibosure, Ibuphar — Femex, Naprosyne Rengasil Suprocil	1800 mg in 3x 150 mg in 2x (50 mg 's-morgens en 100 mg voor het slapen) 1200 mg in 3x 200 mg in 2x 500-750 mg in 1-2x 600-800 mg in 2x 300-800 mg in 3-4x	3200 mg 300 mg 2400 mg 300 mg 750 mg 1200 mg —
FENYLAZIJNZUURDERIVATEN alclofenac diclofenac fenclofenac*	Mirvan Voltaren —	1500 mg in 3x 75-100 mg in 1-2x 600 mg in 2x	3000 mg 200 mg 1800 mg
AFGELEIDEN VAN OXICAMEN piroxicam isoxicam* sudoxicam*	Feldene — —	20 mg in 1x ('s-morgens of 's-avonds) 200 mg —	30 mg 400 mg —
OVERIGE benzydamine nifluminezuur metiazininezuur* proquazon tiaprofeenzuur	Tantum Inflaryl — Biarison** Surgam	150 mg in 3x 750 mg in 3x 750 mg in 3x 600 mg in 3x 600 mg in 2-3x	200 mg 1000 mg 2000 mg 1200 mg 1200 mg

* In Nederland niet geregistreerd

** Uit de handel genomen

Gebu® 6'84

Literatuur

1. Fink CW. Treatment of juvenile arthritis. Bull Rheum Dis 1982; 32: 21-24.
2. Dukes NMG, Lunde I. The regulatory control of non-steroidal anti-inflammatory agents. Eur J. Clin Pharmacol 1981; 19: 3-10.
3. Gowans JDC. Isoxicam: a new non-steroid anti-inflammatory agent. Seminars in Arthr Rheum 1982; 12: 153-183.
4. Hunder GG, Bunch TW. Treatment of rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis 1982; 32: 1-7
5. Huskisson EC et al. Four new anti-inflammatory drugs: response and variations. Br Med J 1976; 1: 1048.
6. Huskisson EC. Anti-rheumatic drugs I and II. Clin Rheum Dis 1979; 5,2: 351-736 and Clin Rheum Dis 1980; 6,3: 463-699.
7. Gast LF, Cats A, Romunde LKJ van. Hyperurekemie en jicht; behandeling van de acute jichtaanval. Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 2235-2237.
8. Gast LF. Influence of aspirin on haemostatic parameters. Ann Rheum Dis 1964; 23: 500-504.

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
Prof. dr G.J. Kloosterman, Amsterdam
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
Prof. dr H.K.A. Visser, Rotterdam
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); 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 verveelvoudigd 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