

**REDACTIECOMMISSIE EN -BUREAU  
WENSEN U VAN HARTE  
EEN GELUKKIG EN GEZOND 1994**

**1 FARMACOTHERAPIE VAN VASOMOTORISCHE KLACHTEN  
ROND DE MENOPAUZE**

**PRIKOBORD**

**4 NIEUWE GENEESMIDDELEN**  
Paclitaxel (Taxol®) cytostaticum

**4 VARIATIES**  
Nicotinepleister (Nicorette®) ontwenningmiddel

**5 LET OP!**  
Remoxipride (Roxiam®) en aplastische anemie

**5 ALLERLEI**  
Foliumzuur voor alle vrouwen met een kinderwens  
Wijzigingen vergoedingen in het kader van de AWBZ per 1 januari 1994

**6 GVS IN HET KORT**  
Wijzigingen december 1993

# Farmacotherapie van vasomotorische klachten rond de menopauze\*

## Inleiding

Rond het optreden van de laatste menstruatie, de menopauze, verandert de hormonale balans. De wisselende oestrogenspiegels die in deze periode ontstaan, kunnen typische, vasomotorische overgangsklachten veroorzaken, zoals opvliegingen. Deze gaan vaak 's nachts gepaard met heftig transpireren, waardoor men last heeft van een slechte nachtrust. Daarnaast treden organische veranderingen op door een verminderde oestrogenproductie, waarvan de belangrijkste huid- en slijmvliesatrofie zijn. Het gevolg hiervan is vaginale droogheid/infectie, dyspareunie, menstruatiestoornissen, met name frequent en hevig menstrueren, en op den duur botverlies. Na dubbelzijdige ovariëctomie vóór de menopauze ontstaan de genoemde klachten in versnelde en verhevigde mate.

Atypische klachten, zoals hoofdpijn, spierpijn, gewrichtsklachten, duizeligheid, vermoeidheid, nervositeit, slapeloosheid, depressiviteit en geheugenverlies, worden dikwijls toegeschreven aan de overgang. Alleen van menstruatiestoornissen, vasomotorische klachten en vaginale atrofie is aangetoond dat de oorzaak hormonaal is. Uit Nederlands onderzoek is waarschijnlijk geworden dat atypische klachten een samenhang kunnen vertonen met typische vasomotorische klachten, maar dat welbevinden niet door het climacterium wordt beïnvloed.<sup>1</sup> In dit artikel komt alleen de behandeling van vasomotorische klachten aan de orde. Sinds het vorige artikel (Gebu 1988; 22: 1-6) over oestrogenen in de postmenopauze zijn nieuwe onderzoeken beschikbaar gekomen en nieuwe behandelingen geïntroduceerd. ■

## Fysiologische veranderingen

Tot de menopauze is het belangrijkste oestrogeen het door de follikels van het ovarium gevormde estradiol. Enkele jaren vóór de menopauze neemt de ovariële activiteit af. In deze periode vermindert de progesteronproductie in de tweede cyclushelft, waardoor de ovariële estradiolproductie onregelmatig gaat verlopen en uiteindelijk verdwijnt. De voorraad follikels in de ovaria raakt uitgeput, hetgeen leidt tot minder frequente follikelrijping, onregelmatige menstruaties en tenslotte tot het optreden van de menopauze. Ten gevolge van het wegvallen van de hormoonproductie door de ovaria vervalt de terugkoppeling naar de hypofyse en hypothalamus. Als reactie stijgen de FSH- en LH-spiegels, die op zichzelf echter niet de oorzaak zijn van de vasomotorische klachten. Deze klachten hebben te maken met plotselinge verlagingen van de oestrogenspiegels. Het precieze werkingsmechanisme is niet bekend, waarschijnlijk speelt het autonome zenuwstelsel een belangrijke rol.

Na de menopauze wordt estron het belangrijkste oestrogeen. De bijnier is dan een belangrijke bron voor de vorming van steroïden, met name via de productie van androsteendion dat in het perifere vetweefsel wordt omgezet in estron. Ook de ovaria produce-

ren soms nog korte of lange tijd androgenen (testosteron en androsteendion). ■

## Behandelingscriteria

Het effect van het wegvallen van de ovariële oestrogenproductie is niet voor elke vrouw hetzelfde. Ongeveer driekwart van de westerse vrouwen heeft langdurig vasomotorische klachten, ongeveer een derde van hen ervaart deze als ernstig. Welke vrouwen last krijgen is niet helemaal duidelijk. Wel blijkt dat psychologische en sociale factoren, zoals 'life events', kunnen bijdragen tot psychische klachten gedurende de climacteriële periode.<sup>2</sup>

Of hormonale substitutie bij vasomotorische klachten moet worden voorgeschreven, is mede afhankelijk van de wens van de vrouw iets aan haar klachten te doen. Uitleg over wat de overgang precies inhoudt, welke verschijnselen er wel en niet bij horen en dat het om een aanpassing aan een nieuwe situatie gaat die tijd kost, blijkt voor veel vrouwen voldoende. Andere indicaties voor hormonale substitutie buiten beschouwing latend, is hormonale substitutie niet geïndiceerd bij de afwezigheid van specifieke climacteriële symptomen. Voordat wordt overgegaan tot behandelen dient daarom zorgvuldig te worden gekeken naar de aard en de ernst van de overgangsklachten. Wanneer depressie, moeheid en slapeloosheid een uiting zijn van psychische of sociale problemen, is met behulp van niet-hormonale therapie soms een meer adequate aanpak mogelijk. Algemene klachten kunnen onder meer het gevolg zijn van hinderlijke menorrhagieën (vaak en hevig vloeien), frequente opvliegingen en zweetaanvallen, zodat deze indirect verbeteren door toediening van oestrogenen.

Het is van belang, voorafgaande aan het voorschrijven van oestrogenen, de voor- en nadelen van de therapie (zoals periodieke onttrekkingsbloedingen, te verwachten afhankelijkheid) te bespreken. In principe gaat het bij de bestrijding van vasomotorische klachten om een kortdurende behandeling. Na een half tot één jaar dient de behandeling te worden gestaakt om vast te stellen of substitutie nog wenselijk is. Bij terugkeer van de symptomen kan opnieuw worden begonnen met de therapie. In de praktijk blijkt het soms moeilijk te zijn de medicatie te staken, omdat een zekere afhankelijkheid van de oestrogenen ontstaat.<sup>3</sup> ■

## Oestrogenen

Estradiol(valeraat), estriol en geconjugeerde oestrogenen worden natuurlijke oestrogenen genoemd. Diënestrol en ethinyl-estradiol zijn synthetische oestrogenen. Estriol is een zwak werkzaam, kortwerkend oestrogeen dat voornamelijk lokaal in het urogenitale gebied wordt toegepast. Vanwege de lage doseringen die in de postmenopauze worden toegepast, bestaat er geen voorkeur voor een bepaald oestrogeen. Eventuele verschillen tussen natuurlijke en synthetische oestrogenen zijn niet klinisch aangetoond. Op grond van het gemak en de prijs is de orale toediening eerste keus.

Continue behandeling met oestrogenen heeft de voorkeur. Argumenten voor een cyclische toediening in de postmenopauze

\* Mw drs J.E. de Boer, onder medeverantwoordelijkheid van de redactie-commissie

ontbreken. Het is zelfs zo, dat de serum-estradiolwaarden in de pauzeweek weer tot lage postmenopauzale waarden dalen, waardoor de overgangsklachten kunnen terugkeren. Dit is mede afhankelijk van de biologische halveringstijd van het toegediende oestrogeen. In de afgelopen jaren zijn aanwijzingen gevonden dat oestrogenen een aantal risico-indicatoren in gunstig geachte zin veranderen. Het betreft hier een wijziging van enkele surrogaat parameters, namelijk een daling van het LDL- en een stijging van het HDL-cholesterol. Het is echter geenszins bewezen dat orale oestrogeensubstitutie in de postmenopauze bescherming biedt tegen hart- en vaatziekten.<sup>4</sup> ■

## Suppletie progestagenen

Om het risico op endometriumcarcinoom te verlagen, dient bij vrouwen met een intacte baarmoeder aan de continue behandeling met oestrogeen cyclisch een progestageen te worden toegevoegd. Dit moet ten minste gedurende 10 dagen gebeuren, maar bij voorkeur 12-14 dagen per cyclus van 28 dagen.<sup>5,6</sup> Bij een korter durende toediening van progestageen bestaat toch de kans op endometriumhyperplasie met gevaar van het ontstaan van endometriumcarcinoom. Indien progestagenen gedurende ten minste 12 dagen per cyclus van 28 dagen worden bijgegeven, wordt het risico zelfs lager dan in een vergelijkbare controlegroep zonder oestrogeensubstitutie.<sup>5,6</sup> Of toevoeging van een progestageen om de drie cycli, dus vier keer per jaar een veilig alternatief is, is nog niet aangetoond.<sup>5,7</sup> Dit geldt eveneens voor de dagelijkse toevoeging van een lage dosis progestageen aan de continue oestrogeentoediening. Hierdoor komt het endometrium in een atrofische toestand, waardoor onttrekkingsbloedingen uitblijven. Vooral in het begin van de behandeling kunnen echter doorbraakbloedingen optreden, waardoor vrouwen geneigd zijn de therapie te staken. Deze bloedingen maken bovendien aanvullende diagnostiek noodzakelijk om maligniteit van het endometrium uit te sluiten. Door cyclische toevoeging van progestagenen zal maandelijks een onttrekkingsbloeding optreden. Bij een klein aantal vrouwen stoppen deze bloedingen binnen twee jaar.

De beïnvloeding van het lipidenprofiel door oestrogenen wordt door sommige progestagenen, met name in hogere doseringen, tegengegaan. Hoe meer het progestageen lijkt op het zuivere progesteron, des te gunstiger invloed valt te verwachten op de leverproteïnen, de glucose- en de lipidenstofwisseling.<sup>6</sup> Vanwege de lage dosering van de progestagenen in de postmenopauze, is de klinische relevantie van deze beïnvloeding nihil. Op theoretische gronden wordt bij risicogroepen voor hart- en vaatziekten wel de voorkeur gegeven aan progesteron, dydrogesteron, medrogeston en medroxyprogesteron boven nortestosteronderivaten, zoals norgestrel, norethisteron en lynestrenol. Het nadeel van gemicroniseerd progesteron in tabletvorm is dat het tweemaal per dag dient te worden ingenomen, dat het soms slaperigheid geeft en dat het vrij duur is. Combinaties van oestrogeen en progestageen in kalenderverpakking hebben als voordeel dat deze handiger zijn in het gebruik. Nadelen van combinatiepreparaten zijn dat sommige niet de optimale dosering oestrogeen bevatten (bv. te hoog gedoseerd) en dat men de mogelijkheid mist van individuele aanpassing van frequentie en hoogte van de dosering. ■

## Toedieningsvormen oestrogenen

De *orale* toediening van oestrogenen is de meest gebruikelijke. Door het metabolisme bij de eerste leverpassage kan orale toediening leverproteïnen stimuleren, zoals stollingsfactoren en

angiotensinogeen. Mede gezien de lage doseringen die in de postmenopauze worden gebruikt, lijkt de te verwachten klinische betekenis gering. Indien er een verhoogde kans op trombose of hypertensie bestaat, geeft men, op theoretische gronden, daarom wel de voorkeur aan toedieningswijzen waarbij de leverpassage wordt vermeden. Dit gebeurt bij *subcutane*, *intramusculaire* en *transdermale* toediening. Daarbij kunnen lagere doseringen worden toegepast dan bij orale toediening. Nadelen van de injecteerbare oestrogenen zijn dat de injecties pijnlijk kunnen zijn en dat door de lange werkingsduur direct staken wordt bemoeilijkt.<sup>8</sup> Na subcutane implantatie van een estradioltablet wordt een effectieve bloedspiegel bereikt die gedurende vier à vijf maanden constant blijft. Daarna neemt de concentratie langzaam af, waardoor de oorspronkelijke klachten kunnen terugkeren. Dit, terwijl de stimulatie van het endometrium bij de lagere concentratie nog wél enkele maanden kan voortduren, hetgeen een nadeel is.<sup>9</sup>

De *pleister* is alleen beschikbaar in een vorm die enkel oestrogeen bevat, zodat daarnaast progestageensuppletie langs orale weg dient plaats te vinden. Bij transdermale toediening kan irritatie op de plakplaats optreden, allergische reacties komen minder vaak voor.

De *vaginale* toediening is vooral bedoeld voor intermitterende, lokale toediening bij atrofische veranderingen in het urogenitale gebied. Op deze wijze zijn onder meer dysurie- en urethritis-klachten te behandelen. ■

## Risico's van oestrogeentherapie

Bij vrouwen met een intacte uterus bestaat bij monotherapie met oestrogenen een verhoogd risico op het ontstaan van endometriumcarcinoom. Er zijn ook aanwijzingen dat langdurig gebruik van oestrogenen het optreden van mammacarcinoom doet toenemen. Bij kortdurend gebruik (tot 5 jaar) wordt geen verhoogd risico gevonden.<sup>10</sup> Waarschijnlijk speelt ook de aanwezigheid van andere risicofactoren voor borstkanker hierbij een rol.<sup>11</sup> Het maandelijks toevoegen van progestageen gedurende minstens 10 dagen, maar bij voorkeur 12-14 dagen, vermindert het risico op het ontstaan van endometriumcarcinoom, maar niet het risico op borstkanker. Of een continue lage dosis progestageen of een minder frequente toevoeging eveneens het optreden van endometriumcarcinoom reduceert is niet bekend. Evenmin is duidelijk of door de toevoeging van progestageen de kans op het ontstaan van ovariumcarcinoom afneemt.

Bij oraal gebruik van oestrogenen bestaat een verhoogde kans op galstenen.

Absolute contra-indicaties voor oestrogeensubstitutie vormen oestrogeen-afhankelijke tumoren en ernstige leverfunctiestoornissen. Relatieve contra-indicaties zijn hypertensie en trombo-embolieën.

Bij vrouwen die roken, kan de behandeling minder effectief zijn door een versneld metabolisme van oestrogenen in de lever. In dat geval dient men de dosering te verhogen. Beter is het uiteraard te adviseren het roken te staken. Ook kan enzyminductie en verstoring van het metabolisme door anti-epileptica en diverse andere geneesmiddelen plaatsvinden. ■

## Overige behandelingsmogelijkheden

Naast hormoonsubstitutie zijn er een aantal andere behandelingsmogelijkheden.

**Clonidine**, een  $\alpha$ -agonist, gaf in enkele onderzoeken bij vasomotorische klachten enige verbetering te zien. Het aantal op-

vliegelingen nam met 60% af, maar andere symptomen kunnen beter met oestrogenen worden behandeld.<sup>12</sup> Nadeel zijn de bijwerkingen waarvan vrouwen hinder kunnen krijgen, zoals lichte sedatie, duizeligheid en maag-darmstoornissen en bij hoge dosering orthostatische hypotensie en moeheid. Het gebruik komt eventueel in aanmerking indien er een contra-indicatie voor oestrogenen bestaat, zoals mamma carcinoma of trombo-embolieën.

**Tibolon** (Gebu 1989; 23: 46-48) is een steroïde met een gecombineerde oestrogene, progestagene en licht androgene werking. Het onderdrukt de FSH- en LH-spiegels. Na drie maanden is de werking pas optimaal. Door de constante oestrogeen/progestagene werking blijven onttrekkingsbloedingen uit. Wel kunnen met name bij toepassing in de eerste één à twee jaar na de menopauze frequent doorbraakbloedingen optreden (Gebu Prikbord 1992; 26: 46-47). Deze bloedingen kunnen diagnostische problemen opleveren. Nader onderzoek is dan aangewezen om maligniteit van het endometrium uit te sluiten. Dit beperkt het gebruik.

**Hormonale anticonceptiva** (sub-50-pil) worden voorgeschreven bij overgangsklachten in de premenopauze, wanneer nog onregelmatige menstruaties optreden. Hiermee wordt tevens een goede cyclusregulatie verkregen. Na de menopauze hebben specifieke middelen de voorkeur boven orale anticonceptie, omdat met lagere doses het gewenste effect kan worden verkregen. ■

## Conclusie en samenvatting

Indien na uitleg over de klachten vrouwen zélf kiezen voor behandeling, kan aan hen die een veranderd menstruatiepatteroon en/of de vasomotorische klachten als te belastend ervaren, oestrogenen worden voorgeschreven. Het belang van goede voorlichting dient te worden benadrukt. Dit bevordert de therapietrouw, en het risico op te langdurig gebruik neemt af. De oestrogenen worden gedurende een half- tot één jaar toegediend, bij voorkeur continu en oraal in een zo laag mogelijke dosering, aangezien in een therapievrije week de oorspronkelijke symptomen kunnen terugkeren. Er is geen voorkeur voor na-

**Trefwoorden:** postmenopauze; vasomotorische klachten; oestrogenen

## Literatuurreferenties

- Oldenhav A, Jaszmann LJB, Haspels AA, Everaerd ThAM. Impact of climacteric on well-being. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 772-780.
- Veeninga AT. Psychiatric and psychological aspects of the premenstrual syndrome and the climacteric. Proefschrift UvA, 1992.
- Bewley S, Bewley TH. Drug dependence with oestrogen replacement therapy. Lancet 1992; 339: 290-291.
- Dekker E, Buller HR, Kastelein JJ. Postmenopauzale oestrogeensubstitutie en het risico van atherosclerotische hart- en vaatziekten. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 1197-1200.
- Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale toetsing. Herziening Consensus Osteoporose. Utrecht, 1991.
- Hamerlynck JVTh. De medicalisering van de postmenopauze. Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132: 1518-1523.
- Lockefer JHM. Herziening consensus osteoporose. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 1204-1206.
- Lappöhn RE, Bogchelman DH. Oestrogenen. Ned Tijdschr Geneesk 1987; 131: 43-48.
- Gangar KF, Fraser D, Whitehead MI, Cust MP. Prolonged endometrial stimulation associated with oestradiol implants. Br Med J 1990; 300: 436-438.
- Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. JAMA 1991; 265: 1985-1990.
- Russchen CJ. Oestrogeensubstitutie na de menopauze en het risico van borstkanker; het belang van endogene risicofactoren. Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 1337-1339.
- Clayden JR, Bell JW, Pollard P. Menopausal flushing: double-blind trial of non-hormonal medication. Br Med J 1974; 1: 409-412.

tuurlijke of synthetische oestrogenen. Bij aanwezigheid van een intacte uterus is toevoeging van progestagenen gedurende ten minste 10 en bij voorkeur 12-14 dagen per cyclus van 28 dagen aangewezen. Hiermee kan het optreden van endometriumhyperplasie en dus van endometriumcarcinoom worden voorkomen. Het is nog niet aangetoond dat toevoeging van een progestageen gedurende slechts vier cycli per jaar een veilig alternatief is. Dit geldt eveneens voor de continue combinatie therapie van een oestrogeen plus een progestageen.

Indien oestrogenen zijn gecontraïndiceerd, kan clonidine worden overwogen. Tibolon is een alternatief wanneer onttrekkingsbloedingen als te belastend worden ervaren. ■

GEBUIKELIJKE ONDERHOUDSDOSERINGEN PER DAG						
stofnaam	merknaam *	progestagenen		oestrogenen	afleveringsvorm	
<b>COMBINATIETHERAPIE</b>						
<b>oraal</b>						
dydrogesteron/estradiol (gemicroniseerd)	Zumeston	14 dagen	10 mg	28 dagen	2 mg	tabl. 10 mg/tabl. 2 mg
medrogeston/geconj. oestrogenen	Premarin Plus 0,625	12 dagen	5 mg	28 dagen	0,625 mg	tabl. 5 mg/drag. 0,625 mg
	Premarin Plus 1,25	12 dagen	5 mg	28 dagen	1,25 mg	tabl. 5 mg/drag. 1,25 mg
medroxyprogesteron/estradiol (valeraat)	Divina	10 dagen	10 mg	21 dagen	2 mg	tabl. 10 mg/2 mg, tabl. 2 mg
norethisteron/estradiol	Kliogest	28 dagen	1 mg	28 dagen	2 mg	tabl. 1 mg/2 mg
	Trisequens	10 dagen	1 mg	22 dagen	2 mg	tabl. 1 mg/2 mg, tabl. 2 mg
	Trisequens Forte	10 dagen	1 mg	6 dagen	1 mg	tabl. 1 mg
norgestrel/estradiol (valeraat)	Cyclocur	10 dagen	0,5 mg	22 dagen	4 mg	tabl. 1 mg/4 mg, tabl. 4 mg
norgestrel/geconj. oestrogenen	Prempak-C 0,625	12 dagen	0,15 mg	6 dagen	1 mg	tabl. 1 mg
	Prempak-C 1,25	12 dagen	0,15 mg	21 dagen	2 mg	drag. 0,5 mg/2 mg, drag. 2 mg
				28 dagen	0,625 mg	drag. 0,15 mg/drag. 0,625 mg
				28 dagen	1,25 mg	drag. 0,15 mg/drag. 1,25 mg
<b>MONOTHERAPIE</b>						
<b>oraal</b> (cyclisch progestageen toevoegen bij vrouwen met intacte uterus)						
ethinylestradiol	Lynoral					
	merkloos, div. fabr.					
estradiol (valeraat)	Prodynova					
estradiol (gemicroniseerd)	Estrofem					
estriol	Zumenon					
	Synopause E3					
geconjugeerde oestrogenen	Ovestin					
	Dagynil					
	Premarin					
				continu	0,015 mg 0,015 mg 1 mg 1 mg 1 mg 8 mg 8 mg 0,625 mg 0,625 mg	tabl. 0,01 en 0,05 mg tabl. 0,05 mg drag. 1 en 2 mg tabl. 2 en 4 mg tabl. 2 mg tabl. 2 mg tabl. 0,25, 1 en 2 mg tabl. 0,3, 0,625 en 1,25 mg drag. 0,625 en 1,25 mg
<b>oraal</b>						
dydrogesteron	Duphaston					
lynestrenol	Orgametril					
medrogeston	Colpro					
medroxyprogesteron	Fariatal					
	Provera					
norethisteron	Primolut N					
progesteron	Progestan					
		10-14 dagen	10 mg 5 mg 5 mg 5 10 mg 10 mg 2,5 5 mg 300 mg			tabl. 10 mg tabl. 5 mg tabl. 5 mg tabl. 10 mg tabl. 5 mg tabl. 5 mg caps. 100 mg
<b>transdermaal</b> (cyclisch progestageen toevoegen bij vrouwen met intacte uterus)						
estradiol	Estraderm TTS			continu	4-8 mg	pleister 4 mg/10 cm <sup>2</sup> en 8 mg/20 cm <sup>2</sup>
<b>parenteraal</b> (cyclisch progestageen toevoegen bij vrouwen met intacte uterus)						
estradiol	Dimenformon			4-8 mnd op 6e en 16e cyclusdag	≥ 20 mg 10 mg	impl. tabl. 20 mg amp. 10 mg = 1 ml, i.m.
<b>overige oraal</b>						
clonidine	Dixarit merkloos, div. fabr.					drag. 0,025 mg
tibolon	Livial					tabl. omhuld 0,025 mg tabl. 2,5 mg

### NIEUWE GENEESMIDDELEN

In deze rubriek worden nieuwe geneesmiddelen besproken, kort nadat ze in de handel zijn gebracht. Van sommige producten kan de plaatsbepaling slechts voorlopig zijn omdat nog relatief weinig bekend is over de veiligheid en effectiviteit. Toch menen we dat een vroeg commentaar van belang kan zijn voor de praktijk. Wanneer na verloop van tijd nieuwe gegevens daartoe aanleiding geven komen we op de eerste bespreking terug.

De prijzen zijn berekend aan de hand van de KNMP-taxe van december 1993, inkooprijzen excl. BTW, tenzij anders aangegeven.

#### Paclitaxel

*Taxol<sup>®</sup> (Bristol-Myers Squibb BV)*  
Concentraat voor infusievloeistof 6 mg/ml  
cytostaticum

Paclitaxel is van oorsprong een product dat wordt gewonnen uit de bast van de taxus. Tegenwoordig kan het ook semi-synthetisch worden bereid zodat het aanvankelijke probleem van beperkte verkrijgbaarheid is opgelost.

Paclitaxel heeft een werkingsmechanisme dat afwijkt van andere cytostatica. Het induceert in de cel de vorming van stabiele microtubuli die niet functioneel zijn. Het blokkeert cellen in de late G<sub>2</sub>- en M-fase van de cyclus, waardoor de celdeling wordt geremd. Het middel is geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd ovariumcarcinoom, wanneer de standaardtherapie met cis- of carboplatine heeft gefaald.

Uit drie onderzoeken, bij in totaal 110 patiënten met een voortgeschreden of therapieresistent ovariumcarcinoom, bleek dat bij 20-36% de ziekte tot staan werd gebracht. Dit gebeurde bij de meesten gedeeltelijk, slechts bij sommigen werd complete remissie bereikt. In een onderzoek bedroeg de gemiddelde overlevingstijd bij hen die op de therapie reageerden 27 maanden (variërend van 3 tot 42 maanden). Van de patiënten die resistent waren voor platinaverbindingen, reageerde 24-30% wèl op paclitaxel. Momenteel is een

#### Plaatsbepaling

Paclitaxel is een cytostaticum met een nieuw werkingsmechanisme. Bij ten hoogste een derde van de patiënten met een voortgeschreden ovariumcarcinoom kan het, tijdelijk en gewoonlijk gedeeltelijk, het ziekteproces tot staan brengen. Dat is ook het geval bij een kwart van degenen die niet reageren op platina-therapie, zodat paclitaxel voor hen een zinvol alternatief kan zijn. Er dient rekening te worden gehouden met ernstige bijwerkingen, zoals beenmergdepressie en perifere neuropathie. Een kuur is zeer kostbaar.

gecontroleerd onderzoek gaande waarin de combinatie paclitaxel/cisplatine wordt vergeleken met de standaardbehandeling van cyclofosfamide/cisplatine. Voorlopige resultaten tonen een significant betere therapeutische reactie (79%) en een langere gemiddelde overleving (17,9 maanden) van paclitaxel/cisplatine dan van cyclofosfamide/cisplatine (63% resp. 13,8 maanden). De mate van volledige pathologische verbetering is echter niet significant verschillend, zodat afgewacht moet worden of de overleving op de langere termijn verschillend is. Paclitaxel is verder in onderzoek bij mamma- en longcarcinoom en tumoren van onder meer het hoofd en de hals.

De meest frequent voorkomende bijwerking is beenmergdepressie. Ernstige neutropenie (<500 cellen/mm<sup>3</sup>), overigens zonder febriële periodes, trad op bij ongeveer 27% van de patiënten. Ook perifere neuropathie komt frequent voor, maar deze is zelden ernstig en bestaat voornamelijk uit voorbijgaande paresthesieën. Andere veel voorkomende bijwerkingen zijn artralgie, myalgie, alopecia, lichte misselijkheid, braken en diarree. Daarnaast worden onder meer perifeer oedeem en leverfunctiestoornissen gemeld. Ernstige overgevoelighedsreacties gepaard gaande met dyspnoe, hypotensie, angio-oedeem en gegeneraliseerde urticaria kunnen voorkomen. Om dergelijke reacties tegen te gaan, dient premedicatie met corticosteroiden, antihistaminica en H<sub>2</sub>-antagonisten te worden toegepast. Desondanks treden deze overgevoelighedsreacties bij ongeveer 2% van de patiënten op.

Het middel dient via intraveneuze infusie te worden toegediend gedurende een periode van drie uur. De infusie vindt doorgaans drie tot zes keer plaats met een tijd van drie weken tussen twee kuren.

stofnaam	merknaam <sup>®</sup>	prijs per kuur*
paclitaxel	Taxol	3300,-
* bij een persoon van 1.70 m en 60 kg		

### VARIATIES

#### Nicotine

*Nicorette<sup>®</sup> (Kabi Pharmacia BV)*  
Pleisters met 5, 10 en 15 mg  
nieuwe toedieningsvorm

Nicorette<sup>®</sup> was reeds beschikbaar in de vorm van een kauwgom. In navolging van Nicotinell<sup>®</sup> (Gebu Prikbord 1992; 26: 46) wordt het nu als pleister op de markt gebracht. Het belangrijkste verschil is de 16-urige in plaats van de 24-urige toepassingduur. Door 's nachts toediening achterwege te laten, wordt de inname van nicotine bij roken beter nagebootst.

Placebogecontroleerd onderzoek maakt duidelijk dat het succespercentage in de huisartsenpraktijk laag is. Een jaar na een behandeling van 18 weken met de Nicorette<sup>®</sup>-pleister was het succespercentage 9,3% tegen 5,0% met placebo, een klein maar significant verschil. In een vergelijkend onderzoek tussen een nicotinepleister voor 16-urige en een voor 24-urige toepassing werd na een half jaar geen significant verschil in succespercentage gezien.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn jeuk (14%) en erytheem (7%) op de huid. Andere bijwerkingen zijn duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, diarree en een verhoogde transpiratie. Ook komen, zij het zelden, slapeloosheid, prikkelbaarheid en een licht gevoel in het hoofd voor.

### Plaatsbepaling

Het succespercentage van een 18 weken durende behandeling met Nicorette<sup>®</sup>-pleister in de huisartsenpraktijk bedraagt na een jaar 9% (placebo: 5%). Jeuk en erytheem komen nogal eens voor, slapeloosheid echter weinig. Waarschuwen voor het gelijktijdig roken is van groot belang. Voor een optimale behandeling van verslaving aan roken is psychosociale begeleiding noodzakelijk.

stofnaam	merknaam <sup>®</sup>	kuurprijs	bijbetaling
nicotine	Nicorette	336,55	336,55
nicotine	Nicolinell	336,55	336,55

### LET OP!

#### Remoxipride (Roxiam<sup>®</sup>) en aplastische anemie

Het antipsychoticum remoxipride (Gebu Prikbord 1992; 26: 1-2) kan bijwerkingen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met die van de klassieke antipsychotica. Sedatie, alsmede extrapiramidale en anticholinerge bijwerkingen zijn bij remoxipride echter minder uitgesproken. Nu het middel op ruimere schaal wordt voorgeschreven, komt meer informatie beschikbaar.

Het Britse Committee on Safety of Medicines (CSM) ontving tot nu toe acht meldingen van aplastische anemie, waarvan het vermoeden bestaat dat ze zijn toe te schrijven aan remoxipride.<sup>1</sup> Vijf meldingen waren afkomstig uit Groot-Brittannië. Eén daarvan betrof een man die acht maanden remoxipride 600 mg/dag had gebruikt. Vier vrouwen hadden drie tot zes maanden remoxipride gebruikt in doseringen van 150-600 mg. Eén van hen stierf. Er is bijvoorbeeld een 45-jarige vrouw beschreven bij wie behandeling met remoxipride 150 mg/dag binnen een week leidde tot het verdwijnen van de psychotische symptomen.<sup>2</sup> Haar bloedbeeld was toen nog normaal. Vier maanden later kreeg zij last van duizeligheid, kortademigheid, blauwe plekken en bloedend tandvlees. Haar Hb-gehalte was fors gedaald tot 36 g/l, de concentratie witte bloedcellen tot  $1,9 \times 10^9/l$ , de neutrofielen tot  $0,2 \times 10^9/l$  en de bloedplaatjes tot  $3 \times 10^9/l$ . Na staken van remoxipride en behandelen met thymocytenucleoglobuline, is zij momen-

teel afhankelijk van transfusies met rode bloedcellen en bloedplaatjes.

Het is aan te bevelen om remoxipride alleen door een psychiater te laten voorschrijven en dit te beperken tot die patiënten die geen andere antipsychotica kunnen verdragen. Het mag niet worden voorgeschreven aan patiënten die in het verleden een bloeddyscrasie hebben doorgemaakt. Voor het begin van een behandeling moet een normaal bloedbeeld worden vastgesteld en vervolgens is het nodig om dit het eerste jaar om de week en daarna maandelijks te controleren. Aan patiënten of hun verzorgers dient te worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zich blauwe plekken, bloedingen, koorts of een zere keel voordoen. Bij aanwijzingen voor een bloeddyscrasie is het noodzakelijk de behandeling onmiddellijk te staken.

De positie van remoxipride staat tijdens het afsluiten van deze tekst volop ter discussie in het Europese 'college', de CPMP. Wordt waarschijnlijk vervolgd dus.

1. Current Problems in Pharmacovigilance Nov. 1993; 19:9.
2. Philpott NJ, Marsh JCW, Gordon-Smith EC, Bolton JS. Aplastic anaemia and remoxipride. Lancet 1993; 342: 1244-1245.

### ALLERLEI

#### Foliumzuur voor alle vrouwen met een kinderwens

Advies van de Voedings- en Gezondheidsraad

In de loop van 1991 werd uit diverse onderzoeken duidelijk dat bij vrouwen die eerder een kind kregen met een neurale buisdefect (NBD), het gebruik van extra foliumzuur (4 mg/dag) rond de conceptie de kans op herhaling met ongeveer 70% verkleinde (Gebu Prikbord 1991; 25: 56). De Geneeskundige Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid adviseerde daarop om voortaan aan alle vrouwen die reeds eerder een kind met een NBD hadden gekregen, dagelijks 5 mg foliumzuur voor te schrijven, vanaf één maand voor de conceptie tot drie maanden daarna. (Omdat in Nederland alleen 5 mg tabletten op de markt waren, werd 5 i.p.v. 4 mg/dag geadviseerd.)

In december 1992 verschenen de resultaten van een groot gerandomiseerd, gecontroleerd, Hongaars onderzoek.<sup>1</sup> Daaruit bleek dat het toedienen van een multivitaminenpreparaat met 0,8 mg foliumzuur, vanaf één maand voor de conceptie

tot zes weken daarna, ook een effectieve *primaire* preventie is. Bij vrouwen die niet eerder een kind met NBD hadden, bleek de kans op NBD's bij een volgend kind namelijk significant te zijn verlaagd. Ook een Amerikaans onderzoek, in de vorm van een retrospectieve patiëntenanalyse, liet een positief resultaat zien. Bij gebruik van 0,36 mg foliumzuur per dag daalde de prevalentie van eerste gevallen van NBD's met ongeveer 60%.<sup>2</sup>

In ons land worden per jaar ongeveer 300 kinderen geboren met een NBD, waarvan meer dan 95% eerste NBD's zijn.<sup>3</sup> Daarom is te verwachten dat het effect van het gebruik van foliumzuur door alle vrouwen met een kinderwens op het voorkómen van NBD's veel groter zal zijn dan van toediening aan alleen de vrouwen met een eerder kind met een NBD.

In navolging van de VS en het Verenigd Koninkrijk is er nu ook in Nederland door het Staatstoezicht op de Volksgezondheid een advies uitgebracht. Hierin wordt aan alle vrouwen met een kinderwens geadviseerd om, naaste adequate voeding, foliumzuurtabletten 0,5 mg te gebruiken vanaf vier weken voor de conceptie tot tenminste acht weken daarna.

Foliumzuur 0,5 mg (Gebu Prikbord 1993; 27: 12-13) is zonder recept verkrijgbaar in de apotheek. Er is eveneens een multivitaminenpreparaat met 0,6 mg foliumzuur verkrijgbaar (Gravitamon<sup>®</sup>). Als veilige bovengrens wordt 1 mg gezien zodat gelijktijdige toediening van de twee tabletten ongewenst is.

In de praktijk zal het advies aan vrouwen met een kinderwens moeilijk uitvoerbaar zijn. Het zal niet eenvoudig zijn om iedereen voor wie deze boodschap bedoeld is te bereiken. Voorts werkt het innemen van tabletten medicaliserend en kunnen er problemen zijn met de therapietrouw. Wellicht verdient het daarom aanbeveling sommige veel gebruikte voedingsmiddelen met foliumzuur te verrijken.

1. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Engl J Med 1992; 327: 1832-1835.
2. Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. Periconceptional folic acid exposure and risk of recurrent neural tube defects. JAMA 1993; 269: 1257-1261.
3. Cornel MC, Walle HEK de, Haveman TM, Spreen JA, Breed AC, Kate LP ten. Prevalentie bij de geboorte van meer dan 30 aangeboren afwijkingen in Noord Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 2032-2036.

## Wijzigingen vergoedingen in het kader van de AWBZ per 1 januari 1994

Per 1 januari 1994 is de Regeling Farmaceutische Hulp 1993 op een aantal onderdelen gewijzigd. In beginsel worden alle zelfmedicatiemiddelen en de middelen met eenzelfde werkzaam bestanddeel en eenzelfde toedieningsvorm van vergoeding uitgesloten. Hieronder worden de geneesmiddelen weergegeven die niet meer worden vergoed.

### Lijst van WTG en buiten-WTG geneesmiddelen, die per 1 januari 1994 van verstrekking krachtens de AWBZ zijn uitgesloten

acidum acetylsalicylicum disp. tablet 80 mg	extract valerianae dragee 45 mg	parfenac crème 50 mg/g
acidum acetylsalicylicum tablet 80 mg	extract valerianae spissum dragee 45 mg	polysilane comp. midy kauwtablet
acidum acetylsalicylicum tablet 300 mg	fluor san tablet 0,25 mg	polysilane oraalgel 150 mg/g sachet 15 g
acidum acetylsalicylicum tablet msr 500 mg	hextral r mondspoeling 0,1%	princi b1+b6 tablet
acidum acetylsalicylicum dragee 500 mg e.c.	hirudoid hydrofiele crème	priderm crème
acidum acetylsalicylicum tablet 500 mg	hirudoid zalf	priderm lotion 5 mg/ml
acidum ascorbicum tablet 50 mg	in j. vlst. vitamine b complex ampul 1 ml (im/v)	prunacolon siroop
acidum ascorbicum tablet 50 mg met citroen	in j. vlst. vitamine b complex ampul 2 ml (im/v)	rhinoguttas xylometazolini hcl 0,5 mg/ml
acidum ascorbicum tablet 100 mg	in j. vlst. vitamine b complex forte ampul 2 ml	rhinoguttas xylometazolini hcl 1,0 mg/ml
acidum ascorbicum tablet 250 mg met citroen	in j. vlst. vitamine b complex lansberg ampul 2 ml	rbollavium tablet 3 mg
acidum ascorbicum tablet 500 mg	in j. vlst. vitamine b complex lansberg itacon 10 ml	rbollavium tablet 10 mg
aeropax emulsie 10 mg/ml	lasonil zalf	roter vitamine c tablet 50 mg met citroen
aeropax tablet 40 mg	loxazol hydrofiele crème 50 mg/g	Sirupus althaeae
apac tablet	loxazol lotion 10 mg/g	Sirupus promethazini FNA
ascorbinezuur pch tablet 50 mg	magnesi peroxidum tablet 500 mg	Sirupus promethazini comp. FNA
ascorbinezuur pch kauwtablet 50 mg	maxi-b 5000 inj. poeder + solvens 2 ml (im)	Sirupus thymi
met citroensmaak	mebendazol tablet 100 mg	suppositoria anaesthetica
aspro cardio kauwtablet 80 mg	mobilat nieuwe formule hydrofiele crème	suppositoria contra haemorrhoides FNA
balsocitase compositum drank	mylanta-ii suspensie	supradyn bruistablet
balsocitase dragee 25 mg	mylanta-ii tablet	tannalbuminum tablet 500 mg
balsocitase e voor babies zetpil 8 mg	natrii fluoridum tablet 0,56 mg	tocopherol acetat tablet 50 mg
balsocitase-e voor kinderen zetpil 20 mg	neuroblon inj. vlst. ampul 3 ml	topilex siroop
benlylin difenhydramine drank 2,8 mg/ml	nezeril neusdruppels v baby 0,1 mg/ml in wwpipet	totalforte capsule
benzacc gel hydrogel 50 mg/ml	nezeril neusdruppels v kind 0,25 mg/ml	totalforte capsule (nieuwe samenstelling)
benzacc gel hydrogel 100 mg/ml	in wwpipet	tuclase dragee 25 mg
bromobutyl hoestsiroop	nezeril neusdruppels v volw 0,5 mg/ml	tuclase stroop 1,5 mg/ml
caladryl schudmixtuur	in wwpipet	tussefan expectorans
carbolicon comòcapsule in ministrip 2 st.	nicorette kauwgom 2 mg	tussefan siroop 2 mg/ml
caved-s tablet	nicorette kauwgom 4 mg	tussefan tablet 50 mg
colazym forte tablet	nicorette 5 pleister mga 8,3 mg	ultrageriatric capsule
cremor capsici comp. FNA	nicorette 10 pleister mga 16,6 mg	unguentum contra haemorrhoides
crinopex shampoo	nicorette 15 pleister mga 24,9 mg	unguentum contra haemorrhoides 50 mg/g
cyziclini hcl tablet 50 mg	nicotinell its 10 pleister mga 17,5 mg	valeriana pch dragee 45 mg
dagravit a/e forte capsule	nicotinell its 20 pleister mga 35 mg	vermoex tablet 100 mg
dagravit b complex forte dragee	nicotinell its 30 pleister mga 52,5 mg	vitamine b complex dragee bruin
dagravit b complex siroop	nobectan verbandspray	vitamine b complex dragee geel
dagravit totaal 8 druppels	norit capsule 200 mg	vitamine b complex forte dragee
davitamon b complex forte capsule (nieuwe samenstelling)	norit poeder	vitamine b complex forte dragee oranje
davitamon 10 multi dragee	norit tablet 125 mg	vitamine b complex tablet
dioralyte orange poeder in sachet 4,86 g	noary hooldroton 5 mg/g	vitamine comp. dragee
dioralyte poeder in sachet	oralyte dragee	vitamine multi dragee
doxergan siroop 0,1%	otoguttas lidocaini 5 mg/g FNA	zymfluor tablet 0,25 mg
doxaryl crème 50 mg/g	panadol plus tablet	
doxaryl zalf 50 mg/g	para speciaal spray	
emulsum paraffini liquidi	paracetamol/coffeine capsule 500/50 mg	
	paracetamol/coffeine tablet 500/50 mg	

Op de algemene regel van uitsluiting van vergoeding van zelfmedicatiemiddelen bestaan een aantal uitzonderingen. De Regeling Farmaceutische Hulp 1993 bevat een bijlage vier. Hierop worden alle zelfmedicatiemiddelen vermeld die voor vergoeding volgens de AWBZ in aanmerking komen. Vanaf 1 januari 1994 bevat bijlage vier de volgende geneesmiddelen:

### Zelfmedicatiemiddelen die vanaf 1 januari 1994 wel worden vergoed in het kader van de AWBZ

acetylcysteïne bruistablet*	carbocisteïne drank*	magaldraal suspensie
acetylcysteïne capsule*	carbocisteïne granulaat*	magnesiumsulfaat bruin granulaat
acetylcysteïne drank*	carbocisteïne stroop*	miconazol crème
acetylcysteïne granulaat*	chlorhexidine mondspoeling	miconazol poeder
acetylcysteïne poeder*	chlorhexidine mondspray	natriumdicusaat klysm
algeldraat kauwtablet	chlorhexidine tandgel	naturnumlaun'sulfoacetat/sorbitol klysm
algeldraat-magnesium(hydr)oxide suspensie	cinnarizine capsule	oxatimide tablet
algeldraat-magnesium(hydr)oxide tablet	cinnarizine tablet	paracetamol drank
algeldraat-magnesiumtrisilicaat kauwtablet	chlorhexidine applicatievloeistof	paracetamol tablet
aluminiumhydroxide-magnesiumhydroxide suspensie	chlorhexidine crème	paracetamol zetpil
antacidum-alginaat kauwtablet	chlorhexidine spray	povidon-iod oplossing
antacidum-alginaat poeder	chlorhexidine zeepoplossing	povidon-iod shampoo
antacidum-alginaat suspensie	clotrimazol crème	povidon-iod spray
bisacodyl dragee	colecalfierol tablet	povidon-iod verband
bisacodyl klysm	cromoglicinezuur neusdruppels	povidon-iod zalf
bisacodyl tablet	cromoglicinezuur neusspray	povidon-iod zeepoplossing
bisacodyl zetpil	dextranmeer poeder	psylliumzaad granulaat
broomhexine drank*	domeperidon tablet	psylliumzaad poeder
broomhexine tablet*	foliumzuur tablet	salicylzuur zalf
cadexomeerjood strooppoeder	hydratclat suspensie	seleensulfide schudmixtuur
cadexomeerjood zalf	hydratclat tablet	sennoosiden A+B stroop
calciumcarbonaat tablet	ibuprofen dragee	sterculiagom granulaat
calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat bruistablet	ibuprofen tablet	sucralfaat granulaat
calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat poeder	koelleer shampoo	sucralfaat suspensie
calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat tablet	lactulose granulaat	sucralfaat tablet
calciumgluconaat tablet	lactulose poeder	trifici testa sachet
calciumlactaat tablet	lactulose stroop	ureum crème
carbasalaatcalcium poeder	loperamide capsule	ureum/natriumchloride crème
carbocisteïne capsule*	loperamide drank	zinkoxide crème
	loperamide tablet	zinkoxide olie
	magaldraal kauwtablet	zinkoxide zalf

\* mits het een verzekerde betreft die lijdt aan een ernstige, chronische aandoening van de luchtwegen, welke gepaard gaat met de productie van taai en moeilijk te verwijderen slijm

## Overige wijzigingen

Per 1 januari 1994 bestaat aanspraak op vergoeding van polymere, oligomere, monomere en modulaire dieetpreparaten indien de verzekerde lijdt aan een ernstige vorm van voedselallergie of aan een slik-, passage-, resorptie-, of stofwisselingsstoornis. Parenterale voeding op voorschrift van een specialist van een academisch ziekenhuis komt eveneens voor vergoeding in aanmerking.

Didanosine en eventuele toekomstige anti-retrovirale middelen zullen onder dezelfde condities worden vergoed als nu het geval is met zidovudine.

Hematopoëtische groeifactoren (o.a. filgrastim en molgramostim) worden beperkt vergoed voor verzekerden die worden behandeld met cytostatica of ganciclovir onder bepaalde welomschreven voorwaarden.

## GVS IN HET KORT

In het GVS is per 1 december 1993 een aantal zaken veranderd. In deze rubriek noemen we enkele interessante wijzigingen.

**Procal® tablet msr 25 mg** met als werkzaam bestanddeel natriumfluoride is verplaatst van bijlage 6 naar 5. De tablet is in één groep ingedeeld met Monoflor® tablet, dat als werkzaam bestanddeel natriummonofluorofosfaat heeft. Beide preparaten worden toegepast bij de behandeling van bepaalde vormen van osteoporose.

**Surazem® capsules mga 120, 180 en 240 mg** met als werkzame stof diltiazem, zijn op bijlage 5 opgenomen in de groep met diltiazem bevattende preparaten.

**Oxybutyninehydrochloride tablet 5 mg** is als nieuwe generieke vorm van Dridase® opgenomen op bijlage 5. Deze middelen worden toegepast bij urine-incontinentie.

**Decapeptyl® injectievloeistof 0,1 mg/ml** en **Lucrin® injectievloeistof 5 mg/ml** met als werkzaam bestanddeel een LH-RH-analoon, zijn verplaatst van bijlage 6 naar 5.

**Cafergot® zetpil** met als werkzame bestanddelen ergotamine en coffeïne, is verplaatst van bijlage 6 naar 5. Het preparaat is in één groep ingedeeld samen met het generieke product dat dezelfde werkzame bestanddelen heeft.

**Diamox®** en **Glaupax® capsule** en **tablet** met als werkzaam bestanddeel acetazolamide, zijn verplaatst van bijlage 6 naar 5. Deze preparaten worden toegepast bij de behandeling van glaucoom.

**Bricanyl® turbuhaler 250** met **0,25 mg/dosis** als nieuwe presentatievorm van terbutaline opgenomen op bijlage 5 in de groep van inhalatiepoeders met  $\beta_2$ -sympathicomimetica.

### PRECISERING

De tekst in Gebu Prikbord 1993; 27: 109-110 zou de indruk kunnen wekken dat alleen bij gebruik van astemizol en terfenadine een vier tot vijf keer zo hoge opnamefrequentie voor cardiale problemen bestaat. Dit geldt echter voor alle groepen  $H_1$ -antihistaminica.

### CORRECTIE

In Gebu Prikbord 1993; 27: 109 had moeten staan dat Sensodyne F® **kali-umnitraat** en fluoride bevat i.p.v. **strontiumchloride** en fluoride.

## Hartelijk dank

Het Geneesmiddelenbulletin komt tot stand door de medewerking van velen die onze teksten beoordelen en soms schrijven. Behalve degenen die u elke maand in het colofon aantreft, danken redactiecommissie en -bureau graag de onderstaande personen voor hun bijdrage in 1993.

dr E van Ballegooie  
dr FWHM Bär  
drs MCJM Becx  
dr JH Beijnen  
mw drs PMLA van den Bermt  
dr AJJ van den Berg  
mw AF van den Berg-Helder  
mw drs AAM Blaauw  
drs M van Blankenstein  
mw drs ATHG Blom  
dr AJ Boeke  
mw drs JE de Boer  
mw drs Y Boer  
prof dr M Bogaert  
dr P Bol  
dr JCC Borleffs  
dr ML Bots  
prof dr CPA Boven  
mw drs CE Brienens  
mw dr CA Bruggeman  
drs MJ Bruna  
mw drs DP Bruring  
drs GHA van Brussel  
mw drs SE Buitendijk  
mw dr CE Catsman-Berrevoets  
prof dr E de Clerq  
mw drs M le Comte  
drs R le Coultre  
dr BPJ Crul  
dr SA Danner  
mw drs M Danz  
drs HHF Derck

dr PH Dieges  
drs HJ van Dijk  
drs J Duijn  
prof dr DW Erkelens  
prof dr TKAB Eskes  
prof dr JLH Evers  
dr JAE van der Feen  
dr WE Fibbe  
prof dr R van Furth  
dr WH van Gilst  
drs RVJ Gottgens  
dr FWA Heessen  
dr RJ Heine  
prof dr CLA van Herwaarden  
prof dr HSA Heymans  
mw drs AP Hielema  
drs K Hoekman  
mw drs ML Hordijk  
prof dr H van der Kaay  
dr PA Kager  
prof dr GMJ van Kempen  
dr B van Klingeren  
mw drs MLTBM Köhler  
mw dr JH Kok  
drs CHW Koks  
drs GHP de Koning  
mw drs G Kool  
dr PP Koopmans  
mw prof dr JG Koppe  
dr RFPM Kruitwagen  
drs JR van der Laan  
mw drs ALM Lagro-Janssen

prof dr CBHW Lamers  
prof dr FB Lammes  
mw dr ESM de Lange-de klerk  
mw drs ML Langenberg  
dr RA Leerentveld  
dr PW de Leeuw  
dr AJ van der Lely  
dr HHPJ Lemkes  
drs CPJM Lemmens  
prof dr EA Loeliger  
prof dr B Löwenberg  
drs JCF van Luyn  
prof dr DM MacLaren  
dr S de Marie  
dr J van de Meer  
dr AH van den Meiracker  
NTh Mes  
dr JE de Metz  
drs RHB Meyboom  
mw drs MCT Moors-Mommers  
prof dr HJ Neyens  
prof dr J van der Noordaa  
drs HD Oei  
dr D Overbosch  
prof dr L Peplinkhuizen  
prof dr PJW Peters  
mw drs VG Pigmans  
mw drs DS Postma  
dr P Reiss  
prof dr R Rolland  
dr JJ Roord  
drs JJW Ros

dr PH Rothbarth  
prof dr JJC Scheffer  
dr H Schellekens  
mw J Scherpier  
drs WK Scholten  
dr AJM Schoonen  
mw drs MK Schutte  
dr JF Sluifers  
dr PAGM de Smet  
dr L Spanjaard  
dr AFH Stalenhoef  
mw drs EE Stobberingh  
dr BHCh Stricker  
prof dr PC Stuiver  
prof dr TABM Thien  
dr S Thomas  
drs JW Timmer  
prof dr GNJ Tytgat  
dr HP Verbrugge  
prof dr PD Verdouw  
drs JP Verduijn  
mw drs APE Vielvoye-Kerkmeer  
mw dr EGE de Vries  
mw drs MAC van der Waart  
drs S de Wael  
mw AA Warris-Versteegen  
mw HA Weilers-Haagen  
prof dr L Wigtersma  
drs JK van Wijngaarden  
dr WNP Willemsen  
prof dr PJ Zuidema  
dr JH Zwaving