

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA APRIL 2020

INTRO: Deze maand in de Folia

ARTIKELS

Startbehandeling van hypertensie: enkele recente publicaties

Een zeer grote observationele studie en een *Cochrane review* bevestigen dat een thiazide of aanverwante een correcte keuze blijft voor de behandeling van ongecompliceerde hypertensie.

Antihypertensiva innemen voor het slapengaan in plaats van 's ochtends?

Er zijn aanwijzingen dat inname van antihypertensiva voor het slapengaan meer gezondheidswinst oplevert dan inname 's ochtends, zonder toename van ongewenste effecten. Hoewel deze bevindingen best nog bevestigd worden in een nieuwe studie, kan, in overleg met de patiënt, reeds overwogen worden het innametijdstip van bepaalde antihypertensiva te wijzigen.

Dankwoord aan experts

GOED OM TE WETEN

Het Repertorium editie 2020

Editie 2020 van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is nu beschikbaar op onze website. De gedrukte repertoria worden vanaf mei verspreid. We besteden hier aandacht aan de belangrijkste nieuwigheden en enkele praktische aspecten.

COVID-19: EMA vindt signaal niet sterk genoeg om NSAID's af te raden [update van bericht van 16/3: Gebruik voorlopig geen NSAID's bij patiënten met COVID-19]

COVID-19: hydroxychloroquine of chloroquine niet voorschrijven ter preventie van COVID-19 noch voor thuisbehandeling van COVID-19-patiënten

COVID-19: Wat met ACE-inhibitoren en sartanen?

COVID-19: geen azithromycine voorschrijven voor thuisbehandeling van COVID-19-patiënten

COVID-19: lopinavir + ritonavir (Kaletra®): resultaten van een eerste gerandomiseerde studie zijn teleurstellend; deze associatie blijft voorbehouden voor ernstig zieke, gehospitaliseerde COVID-19 patiënten

COVID-19: BAPCOC: geen plaats voor antibiotica bij thuis behandelde COVID-19 patiënten; bij vermoeden van bacteriële pneumonie: amoxicilline of amoxiclav

COVID-19: Wat met inhalatiecorticosteroiden en nasale corticosteroiden bij astma-, COPD- en hooikoortspatiënten? Wat met gebruik van vernevelaars? Wat met patiënten onder immuunsuppressiva?

COVID-19: Alcoholische oplossingen zijn zinvol bij de bestrijding van coronavirussen en bacteriën

Tijdelijke terugtrekking van ulipristalacetaat 5 mg (Esmya®)

Ulipristalacetaat 5 mg (Esmya®) wordt tijdelijk uit de markt genomen, zolang de herziening van de risico-batenverhouding bij het EMA lopende is.

RECENTE INFORMATIE: maart 2020

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- aciclovir voor oftalmologisch gebruik (Aciclovir Agepha®)
- emicizumab (Hemlibra®▼)

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- erythromycine voor oraal gebruik (Erythrocin® siroop)
- moclobemide (Moclobemide Sandoz®)
- sulfacetamide (Antebor®)

Andere wijzigingen

- Beperkte beschikbaarheid van Gardasil 9®

GENEESMIDDELENBEWAKING

Vergissingen in de dosering van methotrexaat: nieuwe voorzorgsmaatregelen

Om vergissingen in de dosering van methotrexaat (dagelijkse in plaats van wekelijkse inname) te vermijden, worden onder andere waarschuwingen op de buitenverpakking en de primaire verpakking gedrukt, en worden educatief materiaal en een patiëntenkaart ter beschikking gesteld.

Deze maand in de Folia

De aanbevolen initiële behandeling voor arteriële hypertensie is lange tijd een thiazidediureticum geweest. Meer recent stellen richtlijnen niet langer een specifieke geneesmiddelengroep voor en vermelden ze soms andere geneesmiddelengroepen (ACE-inhibitoren of sartanen, calciumantagonisten) als eerste keuze. Volgens het BCFI blijven diuretica (thiazidediuretica en aanverwanten) een goede keuze bij hypertensie op basis van hun veiligheidsprofiel en de lange gebruikservaring. We bespreken enkele recente publicaties die dit standpunt bevestigen.

In het kader van goed gebruik van antihypertensiva, bespreken we ook het moment van inname ('s ochtends of 's avonds). Inname 's avonds, vooral van geneesmiddelen die werken op het renine-angiotensinesysteem, zou gepaard gaan met een lagere incidentie van cardiovasculaire events. De invloed van het bioritme op de werkzaamheid en het risico van ongewenste effecten is momenteel het onderwerp van belangrijke wetenschappelijke discussies.

Ook herinneren we aan de regels van goed gebruik van methotrexaat. Er worden immers bij gebruik in de behandeling van chronische inflammatoire aandoeningen nog steeds vergissingen gerapporteerd, waarbij methotrexaat ten onrechte dagelijks werd ingenomen, in plaats van wekelijks.

In dit Folianummer bundelen we ook onze berichten met betrekking tot de COVID-19 epidemie, die we eerder publiceerden als "Goed om te weten"-bericht op onze website. Berichten die na 27/03/20 verschijnen zijn te vinden in de rubriek "Nieuws" op onze website, en zullen gepubliceerd worden in een volgend Folianummer.

Startbehandeling van hypertensie: enkele recente publicaties

Lange tijd waren thiazidediuretica en aanverwanten eerste keuze voor de startbehandeling van hypertensie. De meeste actuele richtlijnen stellen geen voorkeursgeneesmiddel meer voor bij de opstart van een antihypertensieve behandeling of verkiezen andere geneesmiddelenklassen (ACE-inhibitoren of sartanen, calciumantagonisten) of zelfs combinatieproducten als initiële behandeling.

Nochtans blijft een thiazide een correcte keuze bij hypertensie. Een grote observationele studie uit het najaar van 2019 en een update in 2018 van een *Cochrane Review* over de startbehandeling van hypertensie leveren hiervoor verdere onderbouwing. Zowel op harde eindpunten als qua veiligheidsprofiel lijken de thiaziden zich minstens even goed te tonen als de andere klassen van antihypertensiva.

In deze studies werd initiële combinatietherapie niet onderzocht. De aanbevelingen hierover in de recente ESC-richtlijnen berusten niet op data uit gerandomiseerde onderzoeken.

Wil je je kennis over dit onderwerp versterken? Beantwoord de quizvragen in onze e-learning *FoliaQuiz – Hypertensie*. Deze e-learning is gratis. Accreditering wordt voorzien voor artsen, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

Lange tijd waren thiazidediuretica en aanverwanten eerste keuze voor de behandeling van hypertensie op basis van hun in vele placebogecontroleerde studies bewezen werkzaamheid op harde eindpunten, de uitgebreide gebruikservaring, hun milde ongewenste effecten en hun lage kostprijs. Andere geneesmiddelenklassen (ACE-inhibitoren, calciumantagonisten, β -blokkers, sartanen) hebben ondertussen ook hun werkzaamheid bewezen in deze indicatie in gerandomiseerde studies en er is met deze geneesmiddelen ook een ruime gebruikservaring opgebouwd. De kostprijs van deze middelen is ook gedaald. Hierdoor stellen de meeste actuele richtlijnen¹⁻³ geen voorkeursgeneesmiddel meer voor bij de opstart van een antihypertensieve behandeling of verkiezen ze andere geneesmiddelenklassen (ACE-inhibitoren of sartanen, calciumantagonisten) of zelfs combinatieproducten als initiële behandeling. Sommige artsen en patiënten ervaren de ongewenste effecten van de thiaziden en aanverwanten als minder goed aanvaardbaar.

Nochtans blijven volgens het BCFI thiaziden of aanverwanten een correcte keuze en zijn ze volgens sommige onafhankelijke EBM-bronnen zoals *La Revue Prescrire*⁴ en *Therapeutics Initiative*⁵ nog steeds de eerste keuze voor de opstart van een behandeling van ongecompliceerde hypertensie.

Observationele data

Eind 2019 werden in *The Lancet* de resultaten van een zeer grote “real-world” observationele studie over de startbehandeling van hypertensie gepubliceerd⁶. De studie verzamelde de gegevens van iets minder dan 5 miljoen patiënten die met een antihypertensieve behandeling startten uit 9 administratieve en medische databases. Iets meer dan de helft van de patiënten startte met een ACE-inhibitor en telkens 1/6 startte met een thiazide (voornamelijk hydrochloorthiazide), een calciumantagonist of een sartaan. Voor alle 3 de primaire eindpunten (acuut myocardinfarct, cerebrovasculair accident en ziekenhuisopname wegens hartfalen) was de incidentie bij de thiazidegebruikers na een mediane follow up van meer dan 2 jaar significant lager dan bij de gebruikers van een ACE-inhibitor. Verder waren er geen significante verschillen tussen de verschillende geneesmiddelenklassen, met uitzondering voor de niet-dihydropyridine calciumantagonisten (die slechts bij 3% van de geïnccludeerde patiënten gestart werden) die zich op alle eindpunten significant slechter toonden dan de andere klassen. De auteurs maakten ook een analyse van de veiligheid van de verschillende klassen en kwamen tot de conclusie dat het veiligheidsprofiel van de thiaziden opvallend beter was dan dat van de ACE-inhibitoren.

In hun conclusies stellen de auteurs dat de resultaten van hun studie over het algemeen de gelijkwaardigheid tussen de verschillende antihypertensiva lijken te bevestigen, maar toch ook

superioriteit van de thiaziden ten opzichte van de ACE-inhibitoren (en inferioriteit van de non-dihydropyridine calciumantagonisten ten opzichte van de andere klassen) aantonen.

Gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies

Hoewel er veel RCT's zijn die de werkzaamheid van de verschillende antihypertensiva onderzochten ten opzichte van placebo of ten opzichte van elkaar, bieden ook zij geen eenduidig antwoord op de vraag welk geneesmiddel de beste keuze is voor het opstarten van een antihypertensieve behandeling. In de meeste van deze studies werden immers niet enkel patiënten met een recente diagnose van hypertensie geïnccludeerd, maar ook patiënten met een bestaande en reeds behandelde hypertensie.

Een in 2018 geüpdatete *Cochrane Review*⁷, specifiek over de startbehandeling van hypertensie, beperkte zich tot gerandomiseerde placebogecontroleerde studies en vond dat de evidentie voor een gunstig effect in deze situatie het grootst was voor laaggedoseerde thiazidediuretica, waarmee ook de meeste studies (8) voorhanden waren. Ook de ACE-inhibitoren toonden zich op alle eindpunten (totale mortaliteit, totaal aantal cardiovasculaire events, acuut myocardinfarct en CVA) significant beter dan placebo, maar de kwaliteit van de evidentie wordt als lager ingeschat, mede door een beperkter aantal studies waarin ze met placebo vergeleken worden. Hooggedoseerde thiazidediuretica, β -blokkers en calciumantagonisten toonden zich niet op alle eindpunten significant beter dan placebo en met sartanen werden geen placebogecontroleerde studies gevonden in deze indicatie.

Hoewel het opzet van deze *Cochrane Review* directe vergelijking tussen de verschillende klassen niet toelaat, concluderen de auteurs toch dat een laaggedoseerd thiazide de eerste keuze startbehandeling zou moeten zijn bij de meeste patiënten met essentiële ongecompliceerde hypertensie.

Relatieve Risico's (met 95%BI) versus placebo voor de verschillende antihypertensiva als startbehandeling van hypertensie (Cochrane Wright 2018 ⁷)					
	N/n*	Totale mortaliteit	Totaal aantal CV events	Coronaire hartziekte	CVA
Lage dosis thiaziden	8 19.874	0,89 (0,82 tot 0,97)	0,70 (0,64 tot 0,76)	0,72 (0,61 tot 0,84)	0,68 (0,60 tot 0,77)
Hoge dosis thiaziden	11 19.839	0,90 (0,76 tot 1,05)	0,72 (0,63 tot 0,82)	1,01 (0,85 tot 1,20)	0,47 (0,37 tot 0,61)
β -blokkers	5 9.313	0,96 (0,86 tot 1,07)	0,89 (0,81 tot 0,98)	0,90 (0,78 tot 1,03)	0,83 (0,72 tot 0,97)
Calcium-antagonisten	1 4.695	0,86 (0,68 tot 1,09)	0,71 (0,57 tot 0,87)	0,77 (0,55 tot 1,09)	0,58 (0,41 tot 0,84)
ACE-inhibitoren	3 6.002	0,83 (0,72 tot 0,95)	0,76 (0,67 tot 0,85)	0,81 (0,70 tot 0,94)	0,65 (0,52 tot 0,82)
Sartanen	0 0				

* N = aantal studies, n = aantal patiënten
 Waarden in vet: statistisch significante verschillen (p < 0,05)

Conclusie

Bovenstaande 2 publicaties lijken de thiaziden opnieuw naar voor te schuiven als eerste keuze-geneesmiddelen voor de startbehandeling van ongecompliceerde hypertensie. Hun opzet (gebruik van observationele gegevens die bovendien niet specifiek voor dit onderzoek verzameld werden in de *Lancet*-studie, gebrek aan directe vergelijkingen in de *Cochrane Review*) laat echter niet toe de conclusie te trekken dat thiaziden en aanverwanten beter zouden scoren dan de andere antihypertensiva op harde eindpunten.

Wel kan hieruit geconcludeerd worden dat de thiaziden een minstens even goede keuze zijn als de ACE-inhibitoren, calciumantagonisten of sartanen. Het standpunt van het BCFI, dat een thiazide of aanverwante een correcte keuze is voor de behandeling van ongecompliceerde hypertensie, wijzigt niet.

Addendum: Combinatietherapie als startbehandeling

Bovenstaande studies onderzochten de plaats van combinatietherapie als startbehandeling voor hypertensie niet. Volgens de meest recente richtlijnen wordt initiële combinatietherapie aanbevolen voor sommige (Amerikaanse richtlijn¹) tot zelfs zo goed als alle patiënten (Europese richtlijn²). De auteurs van beide richtlijnen geven echter toe dat hun aanbevelingen over combinatietherapie niet op data uit gerandomiseerde studies berusten. De auteurs van de recente NICE-richtlijn over hypertensie (2019) stellen op basis van dezelfde gegevens als hun Amerikaanse en Europese collega's dat er onvoldoende evidentie is om combinatietherapie aan te bevelen als initiële behandeling³.

Dit wordt bevestigd in een update in 2020 van een *Cochrane Review*, die geen enkele gerandomiseerde studie vond waarin combinatietherapie als startbehandeling voor hypertensie werd vergeleken met monotherapie⁸. De auteurs moesten zich dus behelpen met de resultaten van niet vooraf gespecificeerde subgroepen uit 3 relatief kleine gerandomiseerde studies combinatietherapie versus monotherapie (568 patiënten in totaal). De auteurs concluderen dan ook dat er onvoldoende gegevens zijn om een conclusie te trekken over de werkzaamheid van initiële combinatietherapie ten opzichte van monotherapie voor de behandeling van hypertensie. Ook het BCFI is deze mening toegedaan (zie Folia maart 2019).

Specifieke bronnen

1 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Via <https://www.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYP.000000000000065>

2 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Via <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>. (doi: 10.1093/eurheartj/ehy339)

3 National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE Guideline 136. Published 28 August 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng136

4 Rédaction Prescrire. Hypertension artérielle essentielle chez un adulte : premiers traitements *Premiers Choix Prescrire*. Actualisation: avril 2019. www.prescrire.org

5 Therapeutics Initiative. Using best evidence for the management of hypertension. *Therapeutics Letter* n° 106, May-June 2017. <https://www.ti.ubc.ca/2017/09/15/106-using-best-evidence-management-hypertension/>

6 Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, You SC, Chen R et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. *Lancet* 2019;394:1816-26. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32317-7

7 Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD001841. doi: 10.1002/14651858.CD001841.pub3

8 Garjón J, Saiz LC, Azparren A, Gaminde I, Ariz MJ, Erviti J. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 2. Art. No.: CD010316. doi: 10.1002/14651858.CD010316.pub3

Antihypertensiva innemen voor het slapengaan in plaats van 's ochtends?

Nieuwe studiegegevens suggereren dat de inname van antihypertensiva bij het slapengaan in plaats van 's ochtends de incidentie van cardiovasculaire events kan verminderen. De meeste gegevens voor een gunstige invloed van het verschuiven van de geneesmiddeleninname naar de avond op het cardiovasculaire risico zijn er voor de antihypertensiva die inwerken op het renine-angiotensinesysteem. Deze interventie is eenvoudig en kosteloos en lijkt niet gepaard te gaan met een toename van ongewenste effecten.

Hoewel deze bevindingen best nog bevestigd worden in een nieuw grootschalig onafhankelijk dubbelblind onderzoek, kan het nu al een optie zijn om het moment van inname van bepaalde antihypertensiva te verplaatsen van de ochtend naar bedtijd. Deze wijziging van het medicatieschema moet in overleg met de patiënt gebeuren en het belangrijkste aandachtspunt hierbij moet de therapietrouw zijn.

Wil je je kennis over dit onderwerp versterken? Beantwoord de quizvragen in onze e-learning FoliaQuiz – Hypertensie. Deze e-learning is gratis. Accreditering wordt voorzien voor artsen, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

De bloeddruk kent bij de mens een circadiaans ritme met een belangrijke stijging van de bloeddruk bij ontwaken (met reeds een beginnende lichte stijging tijdens de late slaap), twee pieken overdag (een ochtendpiek en een piek in de late namiddag of vroege avond) en een afname (10-20% daling van de systolische bloeddruk) gedurende de slaap ("nachtelijke dip"). Er is toenemende evidentie dat een hogere nachtelijke bloeddruk (gedefinieerd als een hogere gemiddelde nachtelijke bloeddruk en/of de afname of afwezigheid van de nachtelijke dip in bloeddruk) een sterke prognostische factor is voor het cardiovasculaire risico.

Verschillende kleine, vaak kortdurende, gerandomiseerde, maar niet steeds dubbelblinde studies, toonden reeds een betere nachtelijke bloeddrukcontrole (met frequenter herstel van de nachtelijke dip), wanneer antihypertensieve medicatie voor het slapengaan in plaats van 's ochtends wordt ingenomen^{1,2}. Dit had geen weerslag op de bloeddrukcontrole overdag. Indirecte vergelijkingen tussen grote hypertensiestudies waarin de medicatie 's ochtends dan wel 's avonds werd toegediend leken ook een gunstig effect op harde cardiovasculaire eindpunten bij avondlijke inname te suggereren^{1,2}. Tot nu toe was er slechts één vrij kleine monocentrische gerandomiseerde studie die dit bevestigt³.

De "Hygia Chronotherapy Trial"

Eind 2019 werden de resultaten gepubliceerd van een grote multicentrische gerandomiseerde studie in de eerste lijn die bij 19.084 patiënten met hypertensie (gediagnosticeerd of bevestigd door een 48 uren ambulante bloeddrukmeting) ochtendlijke inname van antihypertensiva vergeleek met inname voor het slapengaan⁴. In de ochtendgroep namen de patiënten al hun antihypertensieve medicatie meteen na het ontwaken, in de bedtijdgroep vlak voor het slapengaan. Na een mediane follow up van 6,3 jaar vertoonden de patiënten in de bedtijdgroep een significant lagere gemiddelde bloeddruk over 48u, gemiddelde nachtelijke bloeddruk (met vaker herstel van de nachtelijke dip) en spreekkamerbloeddruk. Voor al deze eindpunten waren de verschillen beperkt tot enkele mmHg.

Belangrijker is echter dat de incidentie van het primaire eindpunt (een gecombineerd eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, myocardiinfarct, coronaire revascularisatie, hartfalen of CVA) significant lager was in de bedtijdgroep ten opzichte van de ochtendgroep (6,5% versus 11,9%; HR 0,55; 95%BI: 0,50 tot 0,61; NNT over de mediane studieduur van 6,3 jaar: 19). Ook voor de afzonderlijke componenten van het primaire eindpunt was de incidentie significant lager in de bedtijdgroep dan in de ochtendgroep. De patiënten in de avondgroep namen dagelijks gemiddeld een significant lager aantal antihypertensieve geneesmiddelen dan deze in de ochtendgroep (1,71 vs. 1,80, $p < 0,001$). Er was geen verschil in de incidentie van ongewenste effecten in het algemeen en de incidentie van nachtelijke hypotensie in het bijzonder tussen beide groepen.

Enkele bemerkingen

- De verschillen tussen beide groepen op harde cardiovasculaire eindpunten zijn verrassend groot. Ze zijn ook veel groter dan men zou verwachten op basis van de verschillen in bloeddruk tussen beide groepen⁵. Dit kan erop wijzen dat niet louter de bloeddrukdaling van belang is voor het verminderen van de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen, maar dat bijvoorbeeld ook een herstel van het normale circadiaanse ritme van de bloeddruk (met nachtelijke dip) een rol speelt. Het feit dat enkel de onderzoekers die de cardiovasculaire eindpunten beoordeelden geblindeerd waren, maar niet de patiënten en de behandelende artsen (die de eindpunten rapporteerden), kan de uitkomst vertekend hebben^{5,6}. Ook het feit dat er geen vast behandelprotocol was en de keuze van geneesmiddelen en de beslissing over aanpassing van de behandeling door de niet-geblindeerde behandelende arts werd genomen, kan de uitkomst beïnvloed hebben. Er waren significante verschillen tussen beide groepen in de keuze van antihypertensiva, maar deze waren niet van die grootteorde dat ze het verschil in incidentie van het primaire eindpunt kunnen verklaren⁵.
- De afwezigheid van een uniform behandelingsalgoritme en de beperkte rapportering over het gebruik van de verschillende (combinaties van) geneesmiddelenklassen, maken het onmogelijk te beoordelen of het geobserveerde gunstige effect van een inname voor het slapengaan geldt voor alle geneesmiddelenklassen. Iets minder dan 80% van de patiënten in beide groepen nam minstens een ACE-inhibitor of een sartan (in monotherapie of in combinatie met een ander antihypertensivum). Deze studie levert dus vooral evidentie voor een gunstig effect van de middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem.
- In deze studie namen de patiënten al hun antihypertensieve medicatie ofwel 's ochtends ofwel voor het slapengaan. Een interessante vraag is of, bij patiënten onder combinatiebehandeling, de spreiding van de inname over de dag (met inname van het ene geneesmiddel 's ochtends en het andere 's avonds of voor het slapengaan) ook geen gunstige resultaten zou kunnen opleveren. Deze vraag werd in deze studie niet onderzocht.
- De studie werd uitgevoerd in 40 centra voor eerstelijnsgezondheidszorg in het noorden van Spanje. De populatie bestond overwegend uit mannen en vrouwen van Europese origine, met een gemiddelde leeftijd van 60,5 jaar en een hoge prevalentie van obesitas (43,0 %), diabetes type 2 (23,9 %) en nierinsufficiëntie (29,4%). De resultaten kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar andere populaties⁶.
- Het tijdstip van inname was strikt omschreven in deze studie: 's ochtends diende de medicatie ingenomen te worden meteen na het ontwaken; 's avonds diende de medicatie ingenomen te worden vlak voor het slapengaan (laatste handeling voor het doven van de lichten). Over het effect van inname van de antihypertensiva vroeger op de avond (voor of bij het avondeten, een meer courant tijdstip van avondlijke inname), is dus niets gekend. Het is ook onduidelijk wat het effect van een verschuiving van het inname-tijdstip op de therapietrouw zal zijn. De zelf-gerapporteerde therapietrouw in deze studie was onwaarschijnlijk hoog (minder dan 3% non-compliance in beide groepen).
- De studie werd uitgevoerd door dezelfde onderzoeksgroep die ook de meeste onderzoeken over de chronobiologie en de chronotherapie (het aanpassen van een behandeling aan het ritme van biologische processen in het menselijk lichaam) van hypertensie uitvoerde. Weinig andere onderzoeksgroepen hebben zich tot op heden in dit onderwerp verdiept. Daarnaast is deze onderzoeksgroep ook een overtuigende pleitbezorger voor het gebruik van ambulante bloeddrukmeting voor de diagnose en opvolging van hypertensie. Het gebruik van ambulante bloeddrukmeting voor de diagnostiek en zeker voor de opvolging van hypertensie is geen gangbare praktijk in de eerste lijn en kan geleid hebben tot andere therapeutische beslissingen dan opvolging aan de hand van spreekkamerbloeddrukmetingen of thuisbloeddrukmetingen.

Besluit

Het verschuiven van de inname van antihypertensiva van de ochtend naar de avond (vlak voor slapengaan) is eenvoudig en kosteloos en ging in deze studie niet gepaard met een toename van ongewenste effecten. In de dagelijkse praktijk zal het effect ervan wellicht niet zo groot zijn als in deze studiepopulatie, maar het lijkt er op dat deze eenvoudige ingreep gepaard gaat met een duidelijk gunstig

effect op cardiovasculaire eindpunten. Het is nog niet duidelijk of dit geldt voor alle klassen van antihypertensiva en of er in geval van combinatietherapie argumenten zijn voor spreiding van de inname over de dag. Een grote onafhankelijke gerandomiseerde dubbelblinde studie (waarbij ook de patiënten door middel van een dubbel dummy-design geblindeerd zijn voor de behandeling) lijkt sowieso aangewezen om de resultaten te bevestigen en deze vragen te beantwoorden.

In de huidige hypertensierichtlijnen worden geen aanbevelingen gedaan over het tijdstip van inname van antihypertensiva. Toch kan het nu al een optie zijn om het moment van inname van antihypertensiva te verplaatsen van de ochtend naar bedtijd, zeker voor middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem (ACE-inhibitoren en sartanen). Belangrijkste aandachtspunt hierbij is de therapietrouw, die voor antihypertensiva nu al vaak te wensen over laat. Het risico bestaat dat deze nog verder zal verminderen bij een avondlijke inname, zeker wanneer dit leidt tot een complexer medicatieschema met een bijkomend innamemoment voor het slapengaan⁵.

Zo'n therapiewijziging moet doorgevoerd worden in samenspraak met de patiënt. De boodschap voor de patiënt kan zijn: "Het belangrijkste is dat je je bloeddrukmedicatie dagelijks inneemt op een vast tijdstip, waarop de kans het kleinst is dat je ze vergeet. Is dit voor jou 's avonds voor het slapengaan of maakt het voor jou niet uit? Neem ze dan 's avonds voor het slapengaan; er zijn aanwijzingen dat de medicatie dan het beste werkt."⁷

Specifieke bronnen

1 Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Med Rev.* 2017;33:4-16. doi: 10.1016/j.smrv.2016.02.003

2 Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20:97. doi: 10.1007/s11906-018-0897-4

3 Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2010;27:1629-51. doi: 10.3109/07420528.2010.510230

4 Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, Otero A, Moya A. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J.* 2019 Oct 22 (Epub ahead of print). doi: 10.1093/eurheartj/ehz754

5 Olde Engberink RHG, van den Born BJH. 's Ochtends of 's avonds? Wat is het beste moment om antihypertensiva in te nemen? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2020; 164:D4637.

6 Heneghan C, O'Sullivan J, Mahtani KR. Should blood pressure medications be taken at bedtime? *BMJ Evid Based Med.* 2020 Jan 28 (Epub ahead of print). doi: 10.1136/bmjebm-2019-111311

7 Red Whale. When should I take my blood pressure pills? Red Whale Free Updates 19 Nov 2019; https://www.gp-update.co.uk/SM4/Mutable/Uploads/pdf_file/PEARL-on-Evening-dosing-of-BP-meds_1.pdf

Goed om te weten

Het Repertorium editie 2020

- Editie 2020 van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is nu beschikbaar op onze website (www.bcfi.be). De gedrukte versie van het Repertorium editie 2020 wordt vanaf mei verspreid; in de papieren versie zijn de specialiteiten bijgewerkt tot december 2019. In het Repertorium op de website worden de specialiteiten minstens driemaal per maand bijgewerkt. - De **inleidende teksten** van alle hoofdstukken van het Repertorium werden, zoals elk jaar, geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts. Meer uitleg over de inhoud en de gevolgde methodologie van de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de Inleiding van het Repertorium (zie Inl.2. Handleiding bij het Repertorium).
- Hier worden **de belangrijkste nieuwigheden** vermeld, en wordt uitgelegd hoe personen die geen actief arts, apotheker of tandarts zijn, een exemplaar van het Repertorium kunnen verkrijgen
- Om het gewicht van het boekje te beperken, werden een aantal maatregelen genomen: Tabel Ie (Alfabetische lijst van substraten, inhibitoren en inductoren van de CYP-iso-enzymen en van P-gp; Inl.6.3.) en hoofdstukken 13. Antitumorale middelen, 18.1. Algemene Anesthesie en 19. Diagnostica zijn niet gedrukt, en voor hoofdstuk 15.13. Actieve Verbandmiddelen worden enkel de specialiteitsnaam en firma vermeld. Het betreft informatie die hoogst zelden op huisbezoek noodzakelijk is. Er wordt verwezen naar de website, waar alle informatie beschikbaar blijft. Het BCFI zal vanaf 2021 de oplage van de gedrukte Repertoria sterk verminderen: voor meer details, klik hier.

Belangrijkste nieuwigheden in het Repertorium

- **De vermelding van leverlijden als contra-indicatie in het Repertorium.** We hebben onze methodologie voor het vermelden van leverlijden als contra-indicatie herzien. In de rubriek “Contra-indicaties” wordt leverlijden slechts vermeld als dit expliciet in de desbetreffende rubriek van de SKP staat. Daarbij wordt meestal de term “leverinsufficiëntie” gebruikt, “ernstige leverinsufficiëntie” als in de SKP terug te vinden is dat de contra-indicatie slechts slaat op de klassen B of C van de Child-Pugh classificatie. Meestal is er in de SKP geen specifieke vermelding of het om ‘cirrose’ gaat. Nochtans blijkt uit de literatuur dat meestal pas bij levercirrose klinisch relevante veranderingen optreden in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen. Meer informatie over ‘cirrose’ als contra-indicatie, is terug te vinden in het hoofdstuk “Levercirrose” van Commentaren Medicatiebewaking (Nederland, betalend). Commentaren Medicatiebewaking steunt zich in dit verband op de vrij beschikbare website www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl. In zeldzame gevallen is er een contradictie tussen deze informatie en de vermelding in de SKP: dan vermelden we dit in de rubriek “Bijzondere Voorzorgen”.
- **Geactualiseerde adviezen bij het vergeten van de (monofasische) anticonceptiepil** Tabel 6a. vervangt het vroegere stroomdiagram en geeft de meest recente aanbevelingen over wat te doen bij het vergeten van een of meerdere pillen.
- **De definiëring van pijn, met aandacht voor de verschillende pijntypes, en de adviezen over de aanpak** ervan werden geüpdatet: zie hoofdstuk 8.1.
- **Geactualiseerde aanbevelingen over antibioticumgebruik in de ambulante praktijk, in functie van de herziene BAPCOC-aanbevelingen.** In de hoofdstukken Infecties, Gynaeco-obstetrie, Dermatologie en Neus-Keel-Oren wordt in de rubrieken Plaatsbepaling (“Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk”), waar van toepassing, verwezen naar de “Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk” (editie 2019), uitgegeven door de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC). De doseringen in het Repertorium werden eveneens geüpdatet in functie van de BAPCOC-aanbevelingen. De BAPCOC-gids ambulante praktijk is integraal beschikbaar in de online versie van het Repertorium als 11.5. – Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk.
- **Een nieuwe structuur voor hoofdstuk 13. Antitumorale middelen (dit hoofdstuk is enkel beschikbaar op de website, niet in de papieren versie).**



De indeling is nu als volgt:

- **13.1. Chemotherapie:** alkylerende middelen; antimetabolieten; antitumorale antibiotica; topoisomerase-inhibitoren; microtubulaire inhibitoren. Het cytotoxisch effect van chemotherapie maakt geen onderscheid tussen kankercellen en sneldelende normale cellen.
- **13.2. Targeted therapie:** monoklonale antilichamen; proteïne-kinase inhibitoren (ALK-inhibitoren; BCR-ABL-inhibitoren; BRAF-inhibitoren; CDK4/6-inhibitoren; EGFR-inhibitoren; MEK-inhibitoren; mTOR-inhibitoren; diverse proteïnekinase-inhibitoren); PARP- inhibitoren; proteasoominhibitoren. Targeted therapie richt zich specifiek op kankercellen of op weefsel rond de tumor.
- **13.3. Immunotherapie:** immuuncheckpoint-inhibitoren; diverse immunotherapeutische middelen. Immunotherapie zet het immuunsysteem aan tot een respons tegen kanker.
- **13.4. Diverse antitumorale middelen.**
- **13.5. Antihormonale middelen in de oncologie:** selectieve oestrogenreceptor-modulators in de oncologie; aromatase-inhibitoren; anti-androgenen.
- **13.6. Producten gebruikt bij ongewenste effecten van antitumorale middelen.**

Hoe een exemplaar van het Repertorium verkrijgen?

- Actieve artsen, apothekers en tandartsen: voor de verzending wordt voor het postadres gebruik gemaakt van de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid; dit betekent dat één exemplaar van het Repertorium verstuurd wordt naar het domicilieadres. Artsen, apothekers en tandartsen dienen bijgevolg geen postadreswijzigingen aan het BCFI te melden vermits deze wijzigingen aan ons worden doorgegeven door de Kruispuntbank.
- Studenten: de verdeling gebeurt via de verantwoordelijke afdeling van de faculteit of (hoge)school. Er worden geen afzonderlijke exemplaren naar studenten opgestuurd.
- Andere gezondheidswerkers: een exemplaar van het Repertorium kan op aanvraag (administratie@bcfi.be) toegestuurd worden. Bestellingen door instellingen van meer dan 4 exemplaren dienen in Brussel te worden opgehaald, na contact via e-mail (administratie@bcfi.be).

Personen die geen exemplaar van het Repertorium verkregen, nodigen we uit het Repertorium op onze website te consulteren. Er is ook een mobiele app van het Repertorium, te vinden in de Google Play Store (Android) en de Apple Store (iOs) door te zoeken op de term "BCFI".

Goed om te weten

COVID-19: EMA vindt signaal niet sterk genoeg om NSAID's af te raden [update van bericht van 16/3: Gebruik voorlopig geen NSAID's bij patiënten met COVID-19]

Het Europees geneesmiddelenagentschap EMA vindt het signaal van de Franse Direction Nationale de la Santé over NSAID's als risicofactor voor verergering van COVID-19 niet sterk genoeg om deze middelen af te raden: zie EMA-bericht . Verschillende Britse wetenschappers in de BMJ (News 17/03/20) roepen op basis van ditzelfde signaal wel op tot voorzichtigheid in verband met het gebruik van NSAID's (bv. ibuprofen) bij COVID-19 patiënten.

Er is op dit moment geen hard bewijs dat NSAID's extra risico's geven. Ook voor geruststelling ontbreken echter voldoende gegevens. Vanuit een voorzichtigheidsbeginsel en omdat ibuprofen geen voordelen biedt t.o.v. paracetamol voor de behandeling van koorts, blijft het BCFI bij het advies om paracetamol te verkiezen boven NSAID's bij patiënten met COVID-19. Dit in afwachting van meer gegevens.

Onze Goed om te weten van 16 maart 2020:

De Franse gezondheidsinstanties raden het gebruik van NSAID's af bij patiënten met COVID-19 (coronavirus-infectie). Voor het bericht van de Franse gezondheidsinstanties, klik hier. Volgens Franse berichten zouden NSAID's een risicofactor kunnen zijn voor verergering van de infectie. Het signaal dat NSAID's het verloop van infecties kunnen verergeren, is trouwens niet nieuw, zie Folia oktober 2019.

Aangezien NSAID's voor koortswering geen enkel voordeel bieden ten opzichte van paracetamol is het advies tot nader order: gebruik bij patiënten met mogelijk COVID-19 (coronavirus-infectie) geen NSAID's of acetylsalicylzuur (ASA) voor koortswering; zo nodig kan paracetamol gebruikt worden in een dosering van 2 tot 3 gram per dag (zie Repertorium 8.2.1.).

Veel patiënten hebben ibuprofen thuis als OTC middel en weten niet dat dit een NSAID is, hetzelfde geldt voor OTC hoog-gedoseerde ASA (combinatie)producten.

Bij patiënten die chronisch NSAID's gebruiken, moet in overleg tussen patiënt en arts beslist worden. Bij patiënten die laag-gedoseerd ASA gebruiken in het kader van cardiovasculaire preventie zijn er op dit moment geen argumenten om de inname te onderbreken.

We hebben op dit ogenblik niet voldoende gegevens om de ernst van het signaal te evalueren, maar als er meer gegevens beschikbaar zijn zullen we hierover rapporteren op onze website.

Zie ook het bericht van het FAGG hierover op hun

website: https://www.fagg.be/nl/news/coronavirus_paracetamol_blijft_de_eerste_keuze_bij_koorts_en_pijn.

Goed om te weten

COVID-19: hydroxychloroquine of chloroquine niet voorschrijven ter preventie van COVID-19 noch voor thuisbehandeling van COVID-19-patiënten

De Belgische Gezondheidsinstanties roepen op om **hydroxychloroquine (Plaquenil®) of chloroquine (enkel als grondstof beschikbaar) niet voor te schrijven ter preventie van COVID-19, noch voor thuis behandelde patiënten met COVID-19.**

Hydroxychloroquine en chloroquine moeten tijdens deze COVID-19 epidemie worden **voorbehouden voor behandeling van gehospitaliseerde patiënten, in het kader van verdere studies.** Daarnaast moeten de **patiënten die chronisch worden behandeld met hydroxychloroquine omwille van bv. reumatoïde artritis of systemische lupus erythematoses,** verzekerd kunnen zijn van hun medicatie.

Het FAGG heeft daarom beslist om Plaquenil® en de grondstof chloroquine in quarantaine te plaatsen zodat een strategische voorraad kan aangelegd worden tijdens deze COVID-19 epidemie (zie website Ophaco). Apotheken zullen enkel voor patiënten die chronisch worden behandeld met Plaquenil® dit middel nog kunnen geleverd krijgen.

Achtergrond

- Chloroquine en hydroxychloroquine tonen *in vitro* een goede activiteit tegen het SARS-CoV-2-virus, maar er is op dit ogenblik geen bewijs van klinische werkzaamheid. Klinische studies zijn op dit ogenblik lopende.
- De Procedure voor **huisartsen** "Procedure voor patiënt met verdenking van COVID-19 infectie (versie van 17/03/2020)" [Sciensano] vermeldt: "*Schrijf symptomatische behandeling voor. **Het off-label gebruik van medicamenten of experimentele behandeling tegen COVID-19 is voorbehouden voor gehospitaliseerde patiënten.***"
- De Procedure voor **ziekenhuizen en specialisten** "Behandeling van gehospitaliseerde patiënten (versie (Engelstalig) van 16/03/2020)" [Sciensano] meldt hierover: "At the time being, the use of investigational or off label medicinal products to treat patients suspected or confirmed COVID 19 should be restricted to hospital use." En "Chloroquine has good in vitro activity against SARS-CoV-2 and seems to reduce the duration of viral shedding. This does not mean that this will be translated in clinical efficacy (many previous experiences were disappointing). Results of ongoing clinical trials are eagerly awaited. This drug has been used for decades (at a total of 25 mg/kg within 3 days) for malaria treatment without any monitoring and side effects, including in pregnant women. However, the therapeutic window is quite narrow (cardiotoxicity/arrhythmia), requiring caution for use at higher cumulative dosages. For this reason, we strongly recommend that its use in suspected/confirmed COVID-19 be restricted to hospitalized patients. A very recent article suggests that hydroxychloroquine (drug marketed in Belgium as Plaquenil®) is more potent than chloroquine in vitro, so that lower dosages (than initially recommended) could be used [14]. This option has been therefore preferred in this guideline since therapy will be required mostly in older patients and/or in case of severe disease. Since availability of hydroxychloroquine in sufficient quantity might become a problem, instructions for the chloroquine use will be also provided, but more caution will be required." [*nota van de BCFI-redactie: voor chloroquine en hydroxychloroquine, rekening houden met verlenging van het QT- interval, met risico van torsades de pointes, zie Repertorium, hoofdstuk 9.2.1.*]

Goed om te weten

COVID-19: Wat met ACE-inhibitoren en sartanen?

- Er is ongerustheid gerezen over mogelijke interferentie tussen ACE2-receptoren (gebruikt door het virus om te binden aan zijn *target*-cel) en geneesmiddelen die de expressie van ACE2-receptoren verhogen, zoals ACE-inhibitoren en sartanen, alsook NSAID's en thiazolidinediones (glitazonen: pioglitazon). Auteurs in *The Lancet Respiratory Medicine* maken de hypothese dat patiënten met diabetes en hypertensie, behandeld met deze geneesmiddelen een hoger risico hebben van COVID-19 en van een ernstiger verloop ervan.

De boodschap van **Sciensano** aan ziekenhuizen en specialisten (update 16/3) daarover is de volgende: uit voorzorg en in afwachting van verdere gegevens, overweeg om bij gehospitaliseerde patiënten met bewezen COVID-19 over te schakelen van een ACE-inhibitor of sartaan naar een ander geneesmiddel, maar wijzig niets aan de behandeling bij thuis behandelde patiënten met vermoede of bewezen COVID-19 [zie Sciensano > Procedures voor ziekenhuizen en specialisten > Behandeling van gehospitaliseerde patiënten (versie van 16/03/20)].

- Belangrijk te weten is dat bij de betrokken patiënten in het *The Lancet*-artikel helemaal niet werd nagetrokken of ze wel ACE-inhibitoren of sartanen namen, het was enkel zo dat de comorbiditeiten die ze het meest frequent hadden ook vaak behandeld worden met ACE-inhibitoren (*The Lancet*: “Notably, the most frequent comorbidities reported in these three studies of patients with COVID-19 are often treated with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors; however, treatment was not assessed in either study.”). Dus het gaat niet over “een rechtstreekse correlatie” maar wel over “een mogelijke correlatie”.
- **In de thuissituatie is stoppen met ACE-inhibitoren of sartanen dus zeker af te raden wegens te hoog risico, zeker bij hartfalen.** We houden u op de hoogte.
- Vermoede ongewenste effecten kunnen gemeld worden via www.eenbijwerkingmelden.be.

Goed om te weten

COVID-19: geen azithromycine voorschrijven voor thuisbehandeling van COVID-19-patiënten

De Belgische Gezondheidsinstanties en experts (o.a. BAPCOC) roepen op om azithromycine niet voor te schrijven voor thuis behandelde patiënten met COVID-19. Er is geen bewezen werkzaamheid van azithromycine bij COVID-19 (ondanks circulerende berichten daarover!) en er zijn risico's aan verbonden.

- De gegevens over azithromycine bij COVID-19-patiënten betreffen een observatie bij 6 patiënten die in een studie over het effect van hydroxychloroquine, toevallig ook azithromycine kregen (zie "Achtergrond").
- Het effect in de studie betreft het negativeren van PCR-test, niet over genezen van patiënten.
- Er bestaat geen enkel gegeven over toediening van alleen azithromycine.
- Deze kleine studie gebeurde bij ernstig zieke gehospitaliseerde patiënten onder permanente monitoring.
- Azithromycine kan aanleiding geven tot QT-verlenging (met risico van *torsades de pointes*). Dit geldt ook voor (hydroxy)chloroquine. Wanneer de twee middelen worden geassocieerd en zeker wanneer ze gebruikt worden bij risicogroepen (bv. ouderen, patiënten met hartlijden) stijgt het risico sterk.
- De kans op antibioticaresistentie neemt toe.
- De beschikbaarheid van azithromycine komt in het gedrang voor patiënten die terecht azithromycine nodig hebben.

De kans op schade is dus groter dan de kans op verbetering als azithromycine wordt gebruikt in de ambulante setting bij COVID-19 patiënten.

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsinstanties (FAGG) heeft daarom op 20 maart beslist om aan de firma's quota op te leggen betreffende de levering van specialiteiten op basis van azithromycine, zodat de beschikbaarheid gegarandeerd blijft. Begin deze week besliste het FAGG reeds om de levering van hydroxychloroquine en chloroquine te beperken (zie bericht van 18 maart 2020); ook voor paracetamol en sommige antivirale middelen gelden ondertussen restricties op de aflevering/levering (zie daarover ook website FAGG, berichten 18 maart en 19 maart).

Achtergrond

De Procedure voor **ziekenhuizen en specialisten** "Behandeling van gehospitaliseerde patiënten (**versie (Engelstalig) van 19/03/2020**)" [Sciensano] meldt hierover: "*Results of Gautret¹ study have been just released and confirm that viral positivity in respiratory secretions (measured by PCR) is significantly decreased at day 6 in hydroxychloroquine-treated COVID-19 patients (n=26) versus those with supportive care (n=16 controls): 30% positivity versus 87.5%, p<0.001. This observation strongly supports the current choice of hydroxychloroquine as first-line treatment; we suggest to keep the current recommended dosage (see Table), which is pharmacologically very close to that used in Gautret's study. **Of note, in a small subgroup (n=6) of COVID patients incidentally treated with azithromycin for suspected bacterial superinfection, a more pronounced viral suppression was observed, but this observation is still too preliminary to recommend systematic administration of both drugs concomitantly, taking into account some significant risks of interaction[15].***"

Specifieke bronnen

¹ Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents. In Press.

Goed om te weten

COVID-19: lopinavir + ritonavir (Kaletra®): resultaten van een eerste gerandomiseerde studie zijn teleurstellend; deze associatie blijft voorbehouden voor ernstig zieke, gehospitaliseerde COVID-19 patiënten

Lopinavir, in combinatie met ritonavir om de biologische beschikbaarheid te verhogen, wordt *off-label* gebruikt bij ernstig zieke gehospitaliseerde COVID-19 patiënten. De keuze voor deze associatie is gebaseerd op aanwijzingen (uit vooral in-vitrostudies) van antivirale activiteit tegen de coronavirussen SARS-CoV (verantwoordelijk voor SARS), MERS-CoV (verantwoordelijk voor MERS) en het recente SARS-CoV2 (verantwoordelijk voor COVID-19). **Een eerste gerandomiseerde studie met lopinavir + ritonavir, uitgevoerd in Wuhan (China) bij ernstig zieke, gehospitaliseerde patiënten met COVID-19, toont nu dat klinische verbetering niet sneller optrad bij de patiënten die bovenop de standaardbehandeling lopinavir + ritonavir kregen, dan bij de patiënten die enkel standaardbehandeling kregen** [zie ook de info van Sciensano in "Achtergrond"]. De studie werd op 18 maart gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine* (studie en editoriaal vrij te consulteren).

Zoals met hydroxychloroquine en chloroquine (zie bericht van 20/03/20) geldt ook voor de associatie lopinavir + ritonavir (Kaletra®) dat het tijdens deze COVID-19 epidemie moet worden voorbehouden voor behandeling van gehospitaliseerde patiënten, in het kader van verdere studies. Zoals Plaquenil® en de grondstof chloroquine, werd ook Kaletra® door de Belgische gezondheidsinstanties in quarantaine geplaatst, en kunnen apotheken dit middel enkel nog geleverd krijgen voor patiënten die chronisch behandeld worden met Kaletra® (zie website Ophaco en website FAGG).

Achtergrond

De Procedure voor **ziekenhuizen en specialisten** "Behandeling van gehospitaliseerde patiënten (**versie (Engelstalig) van 19/03/2020**)" [Sciensano] meldt hierover: "*Lopinavir/ritonavir has been recently shown not to provide clinical benefit in hospitalized patients with COVID-19. Importantly, there was also no impact on viral excretion. This is in line with in vitro experiments with SARS-CoV2 but also SARS-CoV1. In this trial however, a possible benefit (shorter stay in ICU) was suggested in patient who were treated early (before 12 days of symptoms). Lopinavir/ritonavir can still be therefore considered a second choice for the moment, when hydroxychloroquine is contraindicated, but only if this treatment could be administered early in the course of the disease (within 10 days after symptoms onset). We consider this treatment as futile if administered later on.*"

Goed om te weten

COVID-19: BAPCOC: geen plaats voor antibiotica bij thuis behandelde COVID-19 patiënten; bij vermoeden van bacteriële pneumonie: amoxicilline of amoxi-clav

De experts van BAPCOC roepen op om geen antibiotica voor te schrijven bij thuis behandelde COVID-19 patiënten. Vanuit BAPCOC wordt gevraagd volgende tekst te verspreiden:

De Belgische Gezondheidsinstanties en experts, waaronder deze van BAPCOC, roepen op om **geen antibiotica voor te schrijven** voor thuis behandelde patiënten met mogelijke of bevestigde COVID-19, ook geen azithromycine.

Er is **geen bewezen werkzaamheid** van azithromycine bij COVID-19 (ondanks circulerende berichten daarover!) maar er zijn risico's aan verbonden. Verdere toelichting kan u in dit artikel vinden.

Wanneer thuis antibiotica gestart wordt voor behandeling van een **bacteriële pneumonie**, blijft amoxicilline 3x1g/dag gedurende 7 dagen de eerste keuze behandeling. Bij vermoeden van slikpneumonie of bij co-morbiditeit wordt amoxi-clav 3x875 mg/dag aangeraden, eveneens gedurende 7 dagen. **Moxifloxacin** wordt strikt voorbehouden voor patiënten met penicillineallergie. Het is belangrijk het gebruik van moxifloxacin tot deze groep te beperken, zowel wegens risico op ernstige bijwerkingen met quinolonen als om resistentievorming tegen te gaan, zodat het beschikbaar kan blijven als tweedelijnsantibioticum.

Er werd reeds eerder deze week opgeroepen om **hydroxychloroquine** (Plaquenil®) of **chloroquine** (enkel als grondstof beschikbaar) niet voor te schrijven ter preventie van een COVID-19 infectie, noch voor thuis behandelde patiënten met mogelijke of bevestigde COVID-19 (zie artikel).

Voor het voorschrijven of afleveren van antibiotica wordt aangemoedigd de antibioticagids ("Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk") te gebruiken. Deze gids is gratis beschikbaar via deze BCFI pagina en werd in 2019 geactualiseerd.

Goed om te weten

COVID-19: Wat met inhalatiecorticosteroiden en nasale corticosteroiden bij astma-, COPD- en hooikoortspatiënten? Wat met gebruik van vernevelaars? Wat met patiënten onder immuunsuppressiva?

De BCFI-redactie ontving de laatste dagen meerdere malen de vraag of het tijdens de corona-epidemie wenselijk is dat patiënten met astma of COPD hun onderhoudsbehandeling verder zetten en of het veilig is nasale corticosteroiden te gebruiken bij hooikoorts, nu het berkenstuifmeelseizoen is gestart. Is het veilig om vernevelaars te gebruiken? En wat met patiënten onder immuunsuppressiva?

Moeten patiënten met astma hun onderhoudsbehandeling (met inbegrip van inhalatiecorticosteroiden (ICS)) verder zetten? Ja, instanties zoals GINA stellen op dit ogenblik unaniem dat patiënten hun onderhoudsbehandeling moeten verder zetten. *The Centre for Evidence-Based Medicine* van *Oxford University* besluit dat er op dit ogenblik geen evidentie is van een verband tussen ICS en ongunstig verloop van een COVID 19-infectie. De voordelen van een goede astmacontrole wegen op dit ogenblik op tegen de theoretische nadelen.

Moeten patiënten met COPD hun onderhoudsbehandeling verder zetten? Ja, instanties zoals GOLD stellen op dit ogenblik unaniem dat patiënten hun onderhoudsbehandeling moeten verder zetten. Er is volgens GOLD op dit ogenblik geen wetenschappelijke evidentie dat ICS (noch orale corticosteroiden, zie infra) in deze COVID-19 epidemie moeten vermeden worden bij COPD-patiënten. De voordelen van een goede COPD controle wegen op dit ogenblik op tegen de theoretische nadelen.

Is het veilig om vernevelaars te gebruiken? Neen, in meerdere bronnen wordt afgeraden om vernevelaars te gebruiken. De aerosolpartikels gegenereerd door vernevelaars kunnen virussen bevatten en hebben de ideale afmeting om diep in de longen te dringen, en zo virusverspreiding in de hand werken over een afstand van verschillende meters. De partikels kunnen daarenboven hoesten uitlokken bij de patiënt en personen in diens nabijheid, wat het risico van virusverspreiding verder vergroot. Er wordt aangeraden zo veel mogelijk gebruik te maken van dosisaerosols met voorzetskamer. Indien toch een vernevelaar wordt gebruikt, wordt aanbevolen om deze te gebruiken in een goed verluchte ruimte zonder airconditioning, in afwezigheid van andere personen, en na gebruik de vernevelaar en de kamer goed te reinigen. [*GINA; The American College of Allergy, Asthma and Immunology; Canadian Medical Association Journal; National Asthma Council Australia*].

Kunnen nasale corticosteroiden veilig worden gestart bij patiënten met hooikoorts, nu het berkenstuifmeelseizoen is gestart? Er is geen onderbouwde informatie hierover. Op de website AllergyUK wordt aangemoedigd dat patiënten met allergie hun (preventieve) medicatie correct starten, met inbegrip van antihistaminica en nasale corticosteroiden. Expertadvies gaat in dezelfde richting. Er moet vermeden worden dat patiënten met hooikoorts veel gaan niezen en aerosols gaan verspreiden, wat bij COVID-19 patiënten virusverspreiding in de hand werkt. Nasale corticosteroiden zijn bij hooikoorts het meest werkzaam; antihistaminica oraal of als neusdruppels zijn een alternatief. Er is op dit moment geen wetenschappelijke evidentie dat nasale corticosteroiden moeten vermeden worden.

Moeten patiënten onder immuunsuppressiva, bv. in kader van chronische immuungemedieerde aandoeningen, hun behandeling verder zetten? Er is geen onderbouwde informatie over COVID-19 en immunosuppressie door orale corticosteroiden, door DMARD's of door biologische middelen. Verschillende reuma-organisaties *The European League Against Rheumatism (EULAR)* en de *British Society for Rheumatology*) en inflammatoir-darmlijden-organisaties *British Society of Gastroenterology* en *Crohn's&Colitis UK*) raden stoppen af. De boodschap aan de patiënt en de huisarts is om zeker te overleggen met de specialist alvorens medicatie te stoppen.

Goed om te weten

COVID-19: Alcoholische oplossingen zijn zinvol bij de bestrijding van coronavirussen en bacteriën

In Medisch Contact (een uitgave van de Nederlandse "Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG)") wordt uitgelegd waarom alcoholische ontsmettingsmiddelen werken tegen virussen, zoals coronavirussen (bv. SARS-CoV-2), en bacteriën. De werking van alcoholische ontsmettingsmiddelen berust op het feit dat ze de eiwitstructuur van virussen en bacteriën vernietigen. Dit geldt echter niet voor alle virussen, maar enkel voor deze met een zogeheten virusenvelop. Coronavirussen (bv. SARS-CoV-2), evenals influenzavirussen, hebben een envelop, dus heeft alcoholisch ontsmetten zin. Rotavirussen bijvoorbeeld, hebben geen envelop en zijn ongevoelig voor alcohol. Meer info via Medisch contact.

De Belgisch FOD Volksgezondheid geeft via info-coronavirus.be/nl/ ook instructies over hoe je handen te ontsmetten met handalcohol of te wassen met water en zeep:

https://d34j62pqlfm3rr.cloudfront.net/images/ned_techniekzoom.jpg

Goed om te weten

Tijdelijke terugtrekking van ulipristalacetaat 5 mg (Esmya®)

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) is opnieuw een evaluatie gestart van de risicobatenverhouding van ulipristalacetaat 5 mg (Esmya®), gebruikt voor intermitterende of preoperatieve behandeling van uterusfibromen [bericht van het EMA op 13/3/20]. Het EMA heeft beslist dat ulipristalacetaat 5 mg tijdelijk uit de markt moet worden genomen, zolang de herziening lopende is. Aanleiding hiervoor is een nieuw geval van ernstig leverlijden met nood voor levertransplantatie, ondanks de risicobeperkende maatregelen die sinds 2018 van kracht zijn en het risico van leveraantasting moeten beperken. Een behandeling met Esmya® mag niet meer gestart worden bij nieuwe patiënten en lopende behandelingen moeten stopgezet worden.



In 2018 reeds heeft het *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) van het EMA de risicobatenverhouding van ulipristalacetaat 5 mg herzien. Dit gebeurde naar aanleiding van meldingen van ernstig leverlijden, waaronder vier gevallen die een levertransplantatie vereisten. Sindsdien zijn er risicobeperkende maatregelen van kracht, met name een restrictief gebruik en regelmatige leverfunctietesten [zie Folia januari 2019].

We herinneren er aan dat het gebruik van ulipristal bij de behandeling van uterusfibromen voornamelijk werd geëvalueerd als kortdurende behandeling en voorafgaand aan de chirurgische behandeling. In deze indicatie biedt ulipristal geen voordelen ten opzichte van de gonadoreline-analogen.

De herziening van EMA heeft geen betrekking op ulipristalacetaat 30 mg (EllaOne®) dat gebruikt wordt als noodanticonceptivum. Met EllaOne® bestaat er geen ongerustheid over een risico van leverlijden, omdat het in een eenmalige dosis wordt toegediend.

Recente informatie maart 2020

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- aciclovir voor oftalmologisch gebruik
- emicizumab

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- erythromycine voor oraal gebruik
- moclobemide
- sulfacetamide

Andere wijzigingen

- Beperkte beschikbaarheid van Gardasil 9®

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

aciclovir voor oftalmologisch gebruik (Aciclovir Agepha®)

Plaatsbepaling en commentaar van het BCFI: aciclovir voor oftalmologisch gebruik (Aciclovir Agepha®, hoofdstuk 16.1.3.) is opnieuw op de markt. Antivirale middelen in de vorm van zalf of oftalmologische gel zijn volgens de SKP geïndiceerd in geval van acute opstoot van *Herpes simplex* keratitis. Voor *zona ophthalmica* is gespecialiseerd advies vereist. Een antiviraal middel moet dan systemisch toegediend worden; een lokale behandeling volstaat niet en het is niet bekend of het nuttig is om een lokale behandeling toe te voegen aan een systemische antivirale behandeling. Zie ook de Transparantiefiche Oftalmische zona voor de aanpak van *zona ophthalmica*. Langdurig gebruik van oftalmologische antivirale middelen kan oppervlakkige keratitis veroorzaken.

Kostprijs 15€ voor een tube, niet terugbetaald op 1 maart 2020.

emicizumab (Hemlibra®▼)

Plaatsbepaling: emicizumab (Hemlibra®▼, hoofdstuk 2.2.1.) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat geactiveerde factor IX en factor X bindt ter compensatie van het factor VIII-tekort bij hemofilie A. De belangrijkste, actueel gekende, ongewenste effecten zijn reacties ter hoogte van de injectieplaats, hoofdpijn en gewrichtspijn.

Commentaar van het BCFI: bij hemofilie A met remmers tegen factor VIII of bij ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII is emicizumab als preventieve behandeling werkzaam voor het verminderen van het risico op bloedingen. De subcutane toediening ervan is minder belastend dan de intraveneuze toediening van andere preventieve behandelingen. Het veiligheidsprofiel op langere termijn, onder andere bij kinderen, is nog niet bekend.

Indicatie volgens de SKP: profylactische behandeling van bloedingen bij patiënten met

- hemofilie A met remmers tegen factor VIII
- ernstige hemofilie A zonder remmers tegen factor VIII.

Werkzaamheid

- Bij patiënten die, door de productie van antifactor VIII-antilichamen, niet langer op een factor VIII-behandeling reageren, kan emicizumab het risico op bloedingen met meer dan 75% verminderen.
- Bij patiënten met ernstige hemofilie A maar zonder antifactor VIII-antilichamen verlaagt emicizumab

het aantal bloedingen

- met 96% vergeleken met geen profylactische behandeling (gerandomiseerd onderzoek)
- met 68% vergeleken met een profylactische behandeling met factor VIII (intra-individuele vergelijking: geen gerandomiseerd onderzoek).

Veiligheid

- Men moet aandachtig zijn voor het optreden van trombotische microangiopathie of trombo-embolie bij gelijktijdige toediening van geactiveerde protrombinecomplexconcentraten of andere antihemorragica.
- De meest voorkomende ongewenste effecten (1-10%) zijn: reactie ter hoogte van de injectieplaats, gewrichtspijn, hoofdpijn, diarree, spierpijn en koorts.
- Biologische tests voor de intrinsieke bloedstolling worden beïnvloed door de inname van emicizumab en zijn daarom niet betrouwbaar.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie krijgen tot 6 maanden na het stoppen van emicizumab.
- Risk Minimization Activities (RMA ▼) materiaal is beschikbaar voor zorgverleners.¹⁻³

Kostprijs van 2.500 tot 12.600 € voor een ampul, afhankelijk van de dosering, terugbetaald in a! op 1 maart 2020.

Schrapingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

erythromycine voor oraal gebruik (Erythrocin® siroop)

Erythromycine in siroopvorm (Erythrocin® siroop, hoofdstuk 11.1.2.1.) is niet langer beschikbaar. Er is geen erythromycine voor oraal gebruik meer beschikbaar, enkel de vorm voor intraveneus gebruik is nog beschikbaar. De plaats van erythromycine is geleidelijk verminderd sinds de komst van de neomacroliden, die een vergelijkbaar antibacterieel spectrum hebben, een betere absorptie na orale toediening en minder gastro-intestinale stoornissen (zie hoofdstuk 11.1.2.).

Het BCFI herinnert eraan dat macroliden over het algemeen niet de eerstekeuze-antibiotica zijn, gezien de hoge resistentie.

moclobemide (Moclobemide Sandoz®)

Moclobemide (Moclobemide Sandoz®, hoofdstuk 10.3.3.) is niet langer beschikbaar. Aangezien ook fenelzine, een andere monoamineoxidase-inhibitor (MAO-inhibitor), sinds juli 2019 uit de markt is genomen, zijn er geen MAO-inhibitoren voor de behandeling van depressie meer op de Belgische markt. MAO-inhibitoren waren geen eerstekeuzebehandeling voor depressie, gezien hun veiligheidsprofiel en het risico op geneesmiddeleninteracties. Voor de aanpak van depressie, zie hoofdstuk 10.3.

sulfacetamide (Antebor®)

Sulfacetamide, een antibioticum voor dermatologisch gebruik (**Antebor®**, hoofdstuk 15.1.2.2.), is niet langer beschikbaar. Antibiotica voor dermatologisch gebruik worden soms gebruikt in situaties waarin antiseptica kunnen volstaan. De enige onderbouwde indicaties voor antibiotica voor dermatologisch gebruik betreffen fusidinezuur voor impetigo en mupirocine voor de eradicatie van MRSA.

Andere wijzigingen

Beperkte beschikbaarheid van Gardasil 9®

De voorraden van **Gardasil 9®**, **vaccin tegen humaan papillomavirus** (hoofdstuk 12.1.1.11.), zijn momenteel beperkt. Het FAGG heeft aanbevelingen aan voorschrijvers gepubliceerd (zie bericht van 11/02/20).

Specifieke bronnen

1 Hemlibra®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Émicizumab (Hemlibra®) et hémophilie A, La Revue Prescrire, août 2019; 39(430): 565-70

3 Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. Mahlangu et al. N Engl J Med 2018; 379:811-822

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, voor het laatst geraadpleegd op 6 januari 2020

- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, voor het laatst geraadpleegd op 28 februari 2020

Dankwoord aan experts

De Folia worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het BCFI. De drie hoofdredacteuren worden bijgestaan door de leden van de Redactieraad en tal van anderen. Bij de voorbereiding van de artikels worden deze regelmatig nagelezen door experts. Dank aan hen en aan alle medewerkers van de redactie.

Wij danken in het bijzonder volgende experts die in 2019 hun commentaren zonden: M.H. Antoine, C. Ameloot, M. Arbyn, J.L. Balligand, J.F. Baurain, G. Beuken, D. Bijl, C. Brasseur, T. Bruwier, P. Carrillo, H. Cloetens, M. Croughs, G. De Backer, T. De Backer, P. De Buck, J. de Hoon, A. De Sutter, G. Declerck, T. Declercq, N. D'haeze, M. Dhont, W. Distelmans, M.M. Dolmans, K. Everaert, N. Fierens, S. Goethals, J. Hamdani, G. Hanquet, T. Hillary, L. Huys, S. Kiridis, L. Knoop, G. Laekeman, J. Lambert, C. Lescrainier, J. Longueville, D. Lossignol, N. Maenhaut, I. Maniewski-Kelner, V. Mertens, M. Mostin, F. Nobels, W. Peetermans, A. Peltier, W. Penninckx, F. Peters, B. Pirotte, T. Roisin, S. Rottey, P. Soentjens, A. Somers, N. Steens, B. Swennen, D. Tennstedt, N. Thiry, G. Top, P. Van Damme, M. Van de Castele, K. Van de Gaer, M. Van Tomme, C. Vandermeulen, Y. Van Laethem, K. Van Laethem, L. Vansnick, A. Vantilborgh, P. Verhamme, V. Verlinden, J. Warlin

We hopen dat ze niet ontgoocheld zijn als niet al hun suggesties werden opgenomen. We verontschuldigen ons indien iemand werd vergeten.

De hoofdredacteuren Prof. dr. T. Christiaens, dr. G. De Loof, Prof. dr. J.M. Maloteaux

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Vergissingen in de dosering van methotrexaat: nieuwe voorzorgsmaatregelen

Het risico op ernstige ongewenste effecten (vooral hematologische en gastro-intestinale reacties zoals leukopenie, trombocytopenie, gastro-intestinale ulceratie en bloedingen) als gevolg van vergissingen in de dosering van methotrexaat voor oraal gebruik (Ledertrexate®), namelijk dagelijkse in plaats van wekelijkse inname, is goed bekend [zie Folia november 2017]. Enkel bij de behandeling van neoplastische aandoeningen wordt methotrexaat dagelijks ingenomen. Bij de behandeling van chronische inflammatoire aandoeningen (reumatoïde artritis, psoriasis, inflammatoir darmlijden), wordt methotrexaat eenmaal per week ingenomen.

Volgens een in 2014 gepubliceerd onderzoek is methotrexaat het geneesmiddel waarvoor het hoogste percentage “medicatiefouten” gemeld werd.¹

Ondanks de maatregelen die enkele jaren geleden genomen zijn, worden met methotrexaat nog steeds gevallen van ernstige overdosering gerapporteerd, te wijten aan vergissingen in dosering met de orale vormen, maar ook met de parenterale vormen. Het Risicobeoordelingscomité voor Geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft daarom het probleem van “medicatiefouten” met methotrexaat herzien. Uit de beschikbare gegevens (o.a. spontane meldingen, literatuur) blijkt dat er in alle stappen, van voorschrift tot aflevering en toediening, vergissingen kunnen optreden. Op basis van de PRAC-aanbevelingen worden voor **de methotrexaat-specialiteiten voor toediening eenmaal per week**, volgende **voorzorgsmaatregelen** genomen.^{2,3}

- Op de **buitenverpakking** moet volgende waarschuwing worden gedrukt: “Eenmaal per week gebruiken op (vermeld hier de dag van de week voluit waarop de dosis moet worden gebruikt)”. Ook op de **primaire verpakking** (blisters, ampul) wordt een waarschuwing gedrukt.
- In de **SKP's** worden de waarschuwingen over correcte toepassing van de dosering en over risico van overdosering bij dagelijkse in plaats van wekelijkse inname verscherpt, en wordt vermeld dat enkel artsen die ervaring hebben met het gebruik van methotrexaat, het mogen voorschrijven.
- **Educatief materiaal** voor de zorgverleners en een **patiëntenkaart** (waarop uitdrukkelijk de dosering moet worden vermeld) worden ter beschikking gesteld.

Deze maatregelen zullen in de loop van 2020 in werking treden.

Het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking vraagt om “medicatiefouten”, al dan niet geassocieerd met een ongewenst effect, te melden (via www.eenbijwerkingmelden.be, geen login nodig). Het doel van die meldingen is niet om de persoon die de vergissing begaan heeft te beschuldigen, maar om te onderzoeken wat de oorzaak is en, indien mogelijk, te bekijken hoe deze vergissing kan vermeden worden bij andere gezondheidszorgbeoefenaars, teneinde de kwaliteit van de zorg en de veiligheid voor patiënten te verbeteren. De meldingen aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking worden vertrouwelijk behandeld.

Specifieke bronnen

¹ Saedder EA et al. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. Eur J Clin Pharmacol 2014;70:637-45 (doi: 10.1007/s00228-014-1668-z)

² Website EMA: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/methotrexate-containing-medicinal-products

³ Website FAGG:

www.fagg.be/nl/news/prac_juli_2019_ema_beveelt_nieuwe_maatregelen_aan_om_doseringfouten_met_methotrexaat_te (bericht van 18/07/2019)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.