

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER 2021

INTRO :

Deze maand in de Folia

ARTIKELS

Medicamenteuze interacties die kunnen leiden tot falen van hormonale anticonceptie en noodanticonceptie

Dit artikel bespreekt de interacties van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva met geneesmiddelen die hun werkzaamheid kunnen verminderen, en zo kunnen leiden tot pilfalen en ongeplande zwangerschap.

GOED OM TE WETEN

COVID-19: wat weet men over optreden van facialisparalyse na vaccinatie tegen COVID-19?

Er zijn met de mRNA-vaccins enkele gevallen van facialisparalyse gerapporteerd, maar een causaal verband is op dit ogenblik niet bewezen.

Influenzavaccins: rol van de apotheker uitgebreid sinds 1 oktober

De apotheker mag sinds 1 oktober een voorschrift opmaken voor een influenzavaccin, en dit voor elke persoon die naar een influenzavaccin vraagt. Het blijft belangrijk dat de focus op de prioritaire doelgroepen ligt waarbij het nut van influenzavaccinatie onderbouwd is.

FLASH

Meclozine terug op de markt: update Folia maart 2020 over de aanpak van nausea en braken tijdens zwangerschap en borstvoeding

RECENTE INFORMATIE

oktober 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn

- baloxavir marboxil (Xofluza®▼)
- estetrol + drospirenon (Drovelis®▼, Lydisilka®▼)

Nieuwigheden in de oncologie

- darolutamide (Nubeqa®▼)
- entrectinib (Rozlytrek®▼)

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- captopril 25 mg (Captopril Mylan® 25 mg)
- tinidazol (Fasigyn®)

Andere wijzigingen

- Direct Healthcare Professional Communications

- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

GENEESMIDDELENBEWAKING

Risico van veneuze trombo-embolie door anticonceptiva op basis van ethinylestradiol en diënogest

Deze maand in de Folia

Geneesmiddeleninteracties kunnen leiden tot verhoogde toxiciteit van een geneesmiddel, maar ook tot verminderde doeltreffendheid. In dit Folianummer bespreken we de interacties van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva met geneesmiddelen die hun werkzaamheid kunnen verminderen, en zo kunnen leiden tot pilfalen en ongeplande zwangerschap. We beschrijven hoe bepaalde geneesmiddelen door enzyminductie de afbraak van anticonceptiva versnellen, en welke geneesmiddelen kunnen leiden tot een verminderde resorptie van orale anticonceptiva. Ook bespreken we op welke anticonceptiva de interactie betrekking heeft, en hoe de interactie kan vermeden worden.

Zorgverleners werden geïnformeerd door de betrokken firma's, in overleg met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), over het risico van veneuze trombo-embolie met anticonceptiva op basis van ethinylestradiol en diënogest.

Verder bespreken we het risico van facialisparalyse (Bell-paralyse) als mogelijke bijwerking van COVID19 mRNA-vaccins. Op dit ogenblik is het niet bewezen dat de gerapporteerde gevallen van facialisparalyse door de mRNA-vaccins zijn veroorzaakt.

Zoals gewoonlijk geven we in dit nummer ook recente informatie en actualiteitsberichten, onder andere over het voorschrijven van griepvaccins door de apotheker.

Medicamenteuze interacties die kunnen leiden tot falen van hormonale anticonceptie en noodanticonceptie

Dit artikel bespreekt de interacties van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva met geneesmiddelen die hun werkzaamheid kunnen verminderen, en zo kunnen leiden tot pilfalen en ongeplande zwangerschap.

- Bij het starten van hormonale anticonceptie moeten vrouwen ingelicht worden over de mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen. Bij het starten van een potentieel interagerend geneesmiddel, dient de voorschrijver rekening te houden met de anticonceptiemethode van de patiënt. Indien het interagerend geneesmiddel nodig is, moet de anticonceptiemethode van de patiënt worden herzien.
- In geval van behandeling met enzyminductoren, dient er rekening mee worden gehouden dat het enzym-inducerend effect tot één maand na stoppen van de enzyminductor kan aanhouden, en dat de maatregelen om interactie te vermijden tot één maand na het stoppen van de enzyminductor moeten worden verder gezet.

- Komen in dit artikel aan bod:

- Interacties ten gevolge van verhoogde afbraak van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva.
- Interacties ten gevolge van verminderde orale resorptie van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva.
- Diverse interacties.

Dit artikel bespreekt de interacties van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva met geneesmiddelen die hun werkzaamheid kunnen verminderen, en zo kunnen leiden tot pilfalen en ongeplande zwangerschap.

- **Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die behandeld worden met een teratogeen geneesmiddel** (bv. methotrexaat, bepaalde anti-epileptica (zie Repertorium 10.7.), retinoïden (zie Repertorium 15.5.)) en die zwanger kunnen worden, is doeltreffende anticonceptie zeer belangrijk. **Bij deze vrouwen dient men bijzonder alert zijn voor medicamenteuze interacties.**
- De anticonceptieve betrouwbaarheid van het **koperhoudend intra-uterien device (IUD, koperspiraaltje), het levonorgestrel bevattend IUD (hormoonspiraaltje) en medroxyprogesteron i.m. (prikpil)** wordt **niet beïnvloed** door interactie met andere geneesmiddelen.
- **Antibiotica** zijn niet enzyminducerend, met uitzondering van rifampice en rifabutine (zie verder). De hypothese dat antibiotica de enterohepatische cyclus van oestroprogestagenen verstoren en zo hun resorptie verminderen is verlaten. De meeste bronnen raden geen bijkomende anticonceptieve maatregelen aan bij behandeling met antibiotica (met uitzondering van rifampicine en rifabutine, zie verder), tenzij de antibiotica leiden tot ernstig braken of hevige, waterdunne diarree (zie verder).
- Komen in dit artikel aan bod:
 - Interacties ten gevolge van verhoogde afbraak van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva.
 - Interacties ten gevolge van verminderde orale resorptie van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva.
 - Diverse interacties.

Interacties ten gevolge van verhoogde afbraak van hormonale anticonceptie en noodanticonceptie

- **CYP3A4-enzyminductoren** (zie Tabel 1c in het Repertorium, vooral bepaalde anti-epileptica en Sint-Janskruid) leiden tot een versnelde afbraak in de lever van oestrogenen, progestagenen en ulipristal.
- Het anti-HIV-middel **ritonavir** induceert de glucuronidering en versnelt op die manier de afbraak van oestrogenen en waarschijnlijk ook van progestagenen. Er is geen klinische evidentie van interactie met ulipristal [zie Folia januari 2017].
- Het enzym-inducerend effect kan **tot 1 maand na stoppen van de enzyminductor** aanhouden.
- **Tabel 1** vermeldt de enzyminductoren, alsook de anticonceptiva waarvan ze de werkzaamheid kunnen verminderen. **Tabel 2** vermeldt de aanbevelingen om de interactie te vermijden. Voor de antiretrovirale middelen verwijzen we ook naar de website www.hiv-druginteractions.org.

Tabel 1. de enzyminductoren en de anticonceptiva waarvan ze de werkzaamheid kunnen verminderen

Enzyminductoren	Effect op welke anticonceptiva?
-----------------	---------------------------------

CYP3A4-inductoren (zie ook Tabel 1c in Inl.6.3): • krachtige CYP3A4-inductoren – bepaalde anti-epileptica: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon – de antibacteriële middelen rifampicine en rifabutine – sint-janskruid – andere: • dabrafenib • enzalutamide • lumacaftor • mitotaan • minder krachtige CYP3A4-inductoren – bosentan, brigatinib, efavirenz, etravirine, lesinurad, lorlatinib, modafinil, nevirapine, oxcarbazepine, pitolisant, rufinamide, telotristat, topiramaat aan hoge dosis (vanaf 200 mg per dag of meer)^a, vandetanib – aprepitant en fosaprepitant: tijdens de 3 dagen durende behandeling wordt CYP3A4 gehinibeed. Na afloop van de behandeling treedt een lichte inductie van CYP3A4 op, die tot 2 tot 4 weken kan aanhouden.	• oestroprogestatieve associaties oraal, transdermaal, vaginaal • progestageen oraal (syn. progestageen-alleen pil, minipil) • progestageen implantaat (etonogestrel) • de noodanticonceptiva levonorgestrel en ulipristal
ritonavir	oestrogenen en waarschijnlijk ook progestagenen

^a: volgens sommige bronnen is topiramaat een CYP3A4-inductor, volgens andere bronnen is het onduidelijk welke leverenzymen worden geïnduceerd.

Tabel 2. Aanbevelingen om interactie te vermijden

Het enzym-inducerend effect kan tot één maand na stoppen van de enzyminductor aanhouden, en de maatregelen moeten daarom tot één maand na het stoppen van de enzyminductor worden verder gezet.	
bij gebruik van oestroprogestatieve associaties (oraal, transdermaal, vaginaal)	• Bij kortdurende (< 2 maanden) behandeling met een enzyminductor: de oestroprogestatieve associatie verderzetten en aanvullende anticonceptie (condoom) gebruiken tot en met één maand na stoppen van de enzyminductor. • Bij langdurige behandeling (> 2 maanden) met een enzyminductor – Indien mogelijk overschakelen op een niet-enzyminducerend geneesmiddel. – Indien vervanging van de enzyminductor onmogelijk is: overschakelen op koperspiraaltje, hormoonspiraaltje of prikpil. – Nota: sommige bronnen beschouwen een hooggedoseerd oestroprogestativum als een alternatief, maar de meeste bronnen raden dit niet aan.
bij gebruik van progestageen oraal (syn. progestageen-alleen pil, minipil) of progestageen implantaat (etonogestrel)	• Indien mogelijk overschakelen op een niet-enzyminducerend geneesmiddel. • Indien vervanging van de enzyminductor onmogelijk is: overschakelen op koperspiraaltje, hormoonspiraaltje of prikpil.
bij noodzaak van een noodanticonceptivum	• In geval van behandeling met een CYP3A4-inductor: – Eerste keuze: koperspiraaltje of hormoonspiraaltje (<i>off-label</i>) (binnen de 5 dagen na onbeschermd seksueel contact). – Wanneer een koper- of hormoonspiraaltje niet mogelijk is of gecontra-indiceerd is (bv. gynaecologische infectie): • een dubbele dosis levonorgestrel kan worden voorgesteld binnen 72 uur na het onbeschermd seksueel contact. • Ulipristal wordt niet aanbevolen. • In geval van behandeling met ritonavir: – Eerste keuze: koperspiraaltje of hormoonspiraaltje (<i>off-label</i>) of ulipristal (binnen de 5 dagen na onbeschermd seksueel contact). – Wanneer een koper- of hormoonspiraaltje of ulipristal niet mogelijk is of gecontra-indiceerd is: een dubbele dosis levonorgestrel kan worden voorgesteld binnen 72 uur na het onbeschermd seksueel contact.

Interacties ten gevolge van verminderde orale resorptie van hormonale anticonceptiva en noodanticonceptiva
Geneesmiddelen die hevige, waterdunne diarree en/of braken veroorzaken

- **Welke geneesmiddelen?**
 - Geneesmiddelen die **hevige waterdunne** diarree kunnen veroorzaken: bijvoorbeeld laxativa, orlistat [zie Folia mei 2017].
 - Geneesmiddelen die braken kunnen veroorzaken: bijvoorbeeld chemotherapieën, colchicine, morfine.
- **Effect op welke anticonceptiva?** Orale anticonceptiva, levonorgestrel noodanticonceptivum, ulipristal noodanticonceptivum
- **Aanbevelingen om de interactie te vermijden:**
 - **Voor de orale anticonceptiva :**
 - **Bij braken binnen 3 uur na innemen van de anticonceptiepil of als de hevige, waterdunne diarree meer dan 24 uur aanhoudt:** dezelfde adviezen volgen als bij het vergeten van de pil (zie Tabel 6a in het Repertorium).
 - **Bij aanhoudende diarree of braken** kiest men best een andere anticonceptiemethode (niet-orale methode).
 - **Voor de noodanticonceptiva**
 - **Bij braken binnen 3 uur na innemen van de anticonceptiepil of als de hevige, waterdunne diarree meer dan 24 uur aanhoudt** is het aangewezen om de tablet met levonorgestrel of ulipristal opnieuw in te nemen.
 - **Bij aanhoudende diarree of braken** is een koperspiraaltje of het hormoonspiraaltje (*off-label*) de eerste keuze.

Anionenuitwisselaars: colestipol en colestyramine

Actieve kool (ook bij gebruik in lage doses)

Diverse interacties

Progestagenen + noodanticonceptivum op basis van ulipristal

- **Mechanisme:** door competitie (antagonisme) tussen progestagenen en ulipristal ter hoogte van de receptor, zouden progestagenen de werkzaamheid van ulipristal kunnen verminderen.
- **Aanbevelingen om de interactie te vermijden :** Ulipristal is niet de eerste keuze als noodanticonceptivum bij vrouwen die progestageenbevattende anticonceptiepillen nemen: zie ook Folia november 2019 en Plaatsbepaling in hoofdstuk 6.2.4. van het Repertorium. In dat geval is levonorgestrel of een koperspiraaltje of het hormoonspiraaltje (*off-label*) de eerste keuze. Om dezelfde reden wordt aanbevolen om na inname van ulipristal 5 dagen te wachten vooraleer een progestageen-alleen pil (syn. minipil) te hervatten (een oestroprogestatieve associatie kan dadelijk herstart worden).

Lamotrigine + (orale) hormonale anticonceptie

Felbamaat + orale oestroprogestatieve associaties die gestodeen bevatten

Algemene en specifieke bronnen

- 1 Clinical Guidance: Drug interactions with hormonal contraception. *The Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* (FSRH) 2019, via <https://www.fsrh.org/documents/ceu-clinical-guidance-drug-interactions-with-hormonal/>
- 2 Commentaren medicatiebewaking (elektronische versie, laatst geconsulteerd op 15/09/21)
- 3 Stockley's drug interactions (elektronische versie, laatst geraadpleegd op 15/09/21)
- 4 Prescrire Guide des interactions médicamenteuses
- 5 Anticonceptie. NHG Richtlijnen, 2020.
- 6 La Revue Prescrire 2018 ; 38 (420) : 747 Implants contraceptifs à l'étonogestrel et inducteurs enzymatiques : grossesses
- 7 La Revue Prescrire 2016 ; 36 (397) : 826-7. : contraceptif hormonal + inducteur enzymatique : grossesses non désirées
- 8 Martindale. The complete drug reference. Consulté pour la dernière fois le 04/03/2021.
- 9 FSRH CEU Statement: Response to Recent Publication Aronson and Ferner, 2020 "Analysis of reports of unintended pregnancies associated with the combined use of non-enzymeinducing antibiotics and hormonal contraceptives" 2 February 2021. Via <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-ceu-response-to-study-analysis-of-reports-of-unintended/>
- 10 Turok DK, Gero A et al. Levonorgestrel vs. Copper Intrauterine Devices for Emergency Contraception. *N Engl J Med*. 2021;384(4):335-44 (doi: 10.1056/NEJMoa2022141)

Goed om te weten

COVID-19: wat weet men over optreden van facialisparalyse na vaccinatie tegen COVID-19?

Een arts meldde ons dat een patiënt kort na de 1^{ste} dosis van het Pfizer-vaccin (Comirnaty®) facialisparalyse (syn. Bell-paralyse, Bell's palsy, idiopathische facialisparalyse) ontwikkelde. De arts stelde ons de vraag in hoeverre het veilig was om de 2^{de} dosis van het Pfizer-vaccin toe te dienen.

Wat weet men over optreden van facialisparalyse na vaccinatie tegen COVID-19? In de gerandomiseerde studies en na gebruik op grote schaal^{1,2} zijn met de mRNA-vaccins tegen COVID-19 (Pfizer- en Moderna-vaccin) gevallen van facialisparalyse gerapporteerd. Dit was niet het geval in de studies met de vectorvaccins (AstraZeneca- en Janssen-vaccin). Twee observationele studies over het Pfizer-vaccin tonen geen toename van het risico.^{3,4} Op dit ogenblik is het niet bewezen dat de gerapporteerde gevallen van facialisparalyse door de mRNA-vaccins zijn veroorzaakt. Dit is ook de conclusie van de Britse en Amerikaanse gezondheidsinstanties die de meldingen opvolgen en evalueren.

Besluit van het BCFI. Op dit ogenblik is het niet bewezen dat de gerapporteerde gevallen van facialisparalyse door de mRNA-vaccins zijn veroorzaakt. Indien er een risicotoename van facialisparalyse is met de mRNA-vaccins, is deze toename zeker gering, en de winst van de vaccinatie weegt duidelijk op tegen dit (niet bewezen) risico. Of er een (hoger) risico zou zijn bij de 2^{de} dosis van het vaccin is niet gekend. Om voldoende bescherming te bekomen tegen de momenteel circulerende delta-variant, is het belangrijk het vaccinatieschema met de mRNA-vaccins volledig af te werken en de twee doses toe te dienen.

Nota: voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website "COVID-19 update".

Specifieke bronnen

1. Shemer A, Pras E et al. Association of COVID-19 Vaccination and Facial Nerve Palsy. A Case-Control Study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021;147:739-43. doi:10.1001/jamaoto.2021.1259, met editoriaal doi:10.1001/jamaoto.2021.1261
2. Wan EYF, Chui CSL et al. Bell's palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: a case series and nested case-control study. The Lancet Infectious diseases. 16/8/21. DOI:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00451-5, met editorial
3. Renoud L, Khouri Ch et al. Association of Facial Paralysis With mRNA COVID-19 Vaccines. A Disproportionality Analysis Using the World Health Organization Pharmacovigilance Database. Research Letter, April 27, 2021. JAMA Intern Med. 2021;181:1243-45. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2219
4. Burrows A, Bartholomew T et al. Case report. Sequential contralateral facial nerve palsies following COVID-19 vaccination first and second doses. BMJ Case Reports 2021;14:e243829

Goed om te weten

Influenzavaccins: rol van de apotheker uitgebreid sinds 1 oktober

Sinds 1 oktober mogen ook apothekers een medisch voorschrift opmaken voor een influenzavaccin, en dit voor elke persoon die naar een influenzavaccin vraagt. Het doel van deze maatregel is het traject voor de patiënten te verkorten (deze moeten niet eerst bij de arts langs gaan voor een voorschrift) en de vaccinatiegraad te verhogen.

De apotheker mag de derdebetalersregeling toepassen voor alle personen die in aanmerking komen voor terugbetaling (zie symbool ter hoogte van de terugbetalingscategorie bij de influenzavaccins in het Repertorium), voor zover ze beschikken over de nodige informatie om dit te bevestigen. De Algemene Pharmaceutische Bond (APB) roept de apothekers op om in geval van onduidelijkheid of twijfel of griepvaccinatie al dan niet aangewezen is, de persoon door te verwijzen naar de huisarts.

Er zijn voor het seizoen 2021-2022 meer influenzavaccins beschikbaar dan vorig griepseizoen, waardoor er geen gefaseerd verloop van de vaccinatie tegen influenza is voorzien.

Verwacht wordt dat de griepvaccins vanaf 15 oktober worden geleverd aan de apothekers.

Commentaar van het BCFI

Ondanks het feit dat apothekers het influenzavaccin mogen voorschrijven aan elke persoon en er geen gefaseerd verloop van de vaccinatie is voorzien, **blijft het aanbevolen om voorrang te geven aan de prioritaire doelgroepen die in aanmerking komen voor influenzavaccinatie**. Deze doelgroepen kunnen actief opgeroepen worden om zich te laten vaccineren. De prioritaire doelgroepen zijn :

- (1) de personen met hoog risico van complicaties
- (2) de personen werkzaam in de gezondheidssector (binnen en buiten zorginstellingen),
- (3) de personen die onder hetzelfde dak wonen als de hoogrisicopersonen of als kinderen jonger dan 6 maanden.

Influenzavaccinatie is minder prioritair voor gezonde personen tussen 50 en 65 jaar, en niet prioritair bij gezonde personen jonger dan 50 jaar, tenzij ze behoren tot de hierboven vermelde groepen (2) en (3).

We verwijzen naar de *Folia van augustus 2021* voor meer informatie over de beschikbare influenzavaccins komend influenzaseizoen, over het meest recente advies van de Hoge Gezondheidsraad en voor informatie rond de vaccinatie tegen influenza tijdens de zwangerschap.

Bronnen

1. KAVA: Griepvaccins: uitbreiding rol apotheker vanaf 1 oktober. Bericht van 09/09/21
2. FAGG: Griepvaccin: 840 000 meer dosissen beschikbaar voor griepseizoen 2021-2022. Bericht van 23/09/21

Flash

Meclozine terug op de markt: update Folia maart 2020 over de aanpak van nausea en braken tijdens zwangerschap en borstvoeding

In ons artikel van maart 2020 over de aanpak van nausea en braken tijdens zwangerschap en borstvoeding, werden een aantal H₁-antihistaminica vermeld als mogelijke behandelingsopties. **Meclozine** (Agyrax®) is een H₁-antihistaminicum dat bij deze indicaties (*off-label*) wordt gebruikt, maar dat niet meer op de markt was op moment van publicatie. Ondertussen is het opnieuw beschikbaar en hebben we het artikel in kwestie aangepast (zie Folia-update maart 2020).

- **Zwangerschap:** meclozine kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap, mits de gebruiksduur zo kort mogelijk te houden. Volgens onze gebruikelijke bronnen is er met meclozine geen toename van het globaal risico op congenitale afwijkingen of specifieke afwijkingen (bv. hartafwijkingen). In het standaardwerk Briggs (12th ed.) wordt er op gewezen dat er een associatie werd gerapporteerd tussen het gebruik van H₁-antihistaminica tijdens de laatste twee weken van de zwangerschap en prematurenretinopathie. Meclozine heeft sederende eigenschappen, maar in mindere mate dan dimenhydraat of difenhydramine, die men in deze situaties ook zou kunnen gebruiken.
- **Borstvoeding:** meclozine wordt uitgescheiden in de moedermelk maar kan waarschijnlijk veilig worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Voor onze methodologie in verband met zwangerschap en borstvoeding in het Repertorium en de andere BCFI-publicaties, zie Repertorium, InL2.5.

Recente informatie oktober 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn

- baloxavir
- estetrol + drospirenon

Nieuwigheden in de oncologie

- darolutamide
- entrectinib

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (> 1 jaar)

- captopril 25 mg
- tinidazol

Andere wijzigingen

- DHPC
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

▼: 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).

De recente informatie van de maand oktober 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 1 oktober. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van november opgenomen.

Nieuwigheden in de eerste lijn

baloxavir marboxil (Xofluza®▼)

Baloxavir marboxil (Xofluza®▼, hoofdstuk 11.4.2.) is een inhibitor van bepaalde endonucleasen van het influenzavirus, waardoor replicatie van het influenzavirus wordt geremd. Het is actief tegen type A- en B-virussen. Baloxavir heeft als indicaties de behandeling van ongecompliceerde influenza en de profylaxe van influenza na blootstelling bij patiënten van 12 jaar en ouder (synthese van de SKP).

Behandeling van influenza In geval van bevestigde en ongecompliceerde influenza kan baloxavir, wanneer ingenomen binnen de 48 uur na optreden van de eerste symptomen, de duur van de symptomen met ongeveer 1 dag verkorten. Dit is vergelijkbaar met het effect dat gezien wordt met oseltamivir, een neuraminidase-inhibitor.

Profylaxe van influenza na blootstelling. Bij huisgenoten van grieppatiënten (met bevestigde influenza en behandeld met een antiviraal middel), vermindert baloxavir, toegediend binnen de 48 uur na optreden van de eerste symptomen bij de indexpatiënt, de incidentie van bevestigde influenza (1,9% versus 13,6% in de placebogroep).

Commentaar van het BCFI. Baloxavir voegt zich bij oseltamivir als antiviraal middel tegen influenza. Gezien de beperkingen van de studies, het gebrek aan gegevens over gebruik bij ernstige influenza, het gebrek aan bewijs van een beschermend effect tegen ernstige complicaties van influenza en mortaliteit, en ook de ontoereikende gegevens bij patiënten met hoog risico van influenzacomplicaties, kunnen we ons niet uitspreken over de klinische winst met baloxavir. Het gebruiksgemak van baloxavir (eenmalige inname) is een voordeel ten opzichte van oseltamivir. De kostprijs is echter duidelijk hoger (± 125 € versus ± 30 € voor een behandeling). Bovendien lijkt, net als voor oseltamivir, het toedieningsinterval (binnen de 48 uur na optreden van de symptomen) moeilijk na te leven in de dagelijkse medische praktijk, waar het niet gemakkelijk is om een influenza-infectie van andere influenza-achtige syndromen te onderscheiden en RT-PCR-testen daarenboven niet routinematig gebruikt worden voor de diagnose van influenza. Er is ook bezorgdheid over de ontwikkeling van resistente stammen. Opvolging van dit resistentierisico is belangrijk om de plaats van baloxavir in de behandeling en preventie van influenza in de toekomst te definiëren. Omwille van deze verschillende elementen is de plaats van baloxavir vandaag zeer beperkt, net als die van oseltamivir (zie [hoofdstuk 11.4.2.](#) en [Folia augustus 2019](#) en [Folia augustus 2020](#)). Baloxavir en oseltamivir vervangen in geen geval de jaarlijkse vaccinatie tegen influenza bij hoogrisicopatiënten (in verband met de aanbevelingen voor vaccinatie tegen influenza, zie [Folia augustus 2021](#)).

Baloxavir marboxil voegt zich bij oseltamivir als antiviraal middel tegen influenza. Het gaat om een prodrug die na orale toediening in zijn actieve metaboliet, baloxavir, wordt omgezet.¹

Werkzaamheid

• **Behandeling van influenza:**

De werkzaamheid van baloxavir werd onderzocht bij patiënten met influenza die voor de rest gezond waren (CAPSTONE-1-studie²) of bij patiënten die ten minste één risicofactor hadden voor de ontwikkeling van complicaties (CAPSTONE-2-studie³). In deze studies werd baloxavir vergeleken met placebo en met oseltamivir. De behandeling werd telkens maximum 48 uur na de eerste symptomen gestart.

- Bij patiënten met een bevestigde diagnose van influenza-infectie verkortte baloxavir de duur van de symptomen met ongeveer 1 dag (primaire eindpunt in beide studies) ten opzichte van placebo. De mediane tijd tot verbetering van de symptomen was vergelijkbaar voor baloxavir en voor oseltamivir.
- Bij de patiënten die tenminste één risicofactor hadden voor de ontwikkeling van complicaties verminderde baloxavir de globale incidentie van influenzagerelateerde complicaties (secundaire eindpunt), maar niet van ernstige complicaties (zie commentaar). Met baloxavir werd ook een vermindering waargenomen van de complicaties waarvoor antibioticabehandeling nodig was (secundaire eindpunt). Er was geen verschil in incidentie van complicaties ten opzichte van oseltamivir.²⁻⁴

Enkele commentaren op deze studies

- Er werden alleen patiënten met ongecompliceerde influenza in de studies geïncubeerd. De werkzaamheid van baloxavir bij gehospitaliseerde patiënten met een influenza-achtig syndroom moet nog worden bepaald.
- Beide studies includeerden patiënten met een influenza-achtig syndroom, maar de werkzaamheidsanalyse gebeurde enkel op de patiënten met een bevestigde diagnose van influenza-infectie. Een kwart tot de helft van de patiënten werd behandeld en bleken « influenza-negatief ». In de dagdagelijkse praktijk kan dit percentage nog hoger zijn, aangezien RT-PCR-testen voor de diagnose van influenza niet routinematig worden gebruikt.
- Het gunstige effect op de globale incidentie van influenza-gerelateerde complicaties was vooral te danken aan de lagere incidentie van sinusitis en bronchitis. De incidentie van ziekenhuisopname, pneumonie of overlijden werd niet beïnvloed door baloxavir. Het gaat weliswaar om een secundaire eindpunt met onvoldoende power om de werkzaamheid te bevestigen. De resultaten moeten dus voorzichtig worden geïnterpreteerd.
- Bepaalde patiëntenpopulaties met een hoog risico op influenza-gerelateerde complicaties, onder meer immuungedeprimeerde patiënten (door ziekte of geneesmiddel), zwangere vrouwen, patiënten met leverinsufficiëntie of met kanker waren niet in de CAPSTONE-2-studie opgenomen.
- Er zijn weinig gegevens over de werkzaamheid tegen het influenzavirus type A H1N1 (respectievelijk 1,5% en 7% van de gevallen in de twee studies).
- Het voordeel op de duur van de symptomen lijkt hoger indien baloxavir snel wordt toegediend. Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van baloxavir wanneer het meer dan 48 uur na het begin van de symptomen wordt ingenomen. Dit kort toedieningsinterval (minder dan 48 uur, zowel voor baloxavir als voor oseltamivir), bovendien bij patiënten met een bevestigde influenza-infectie, is een echte uitdaging in de dagelijkse medische praktijk.⁵

• **Profylaxe tegen influenza na blootstelling:**

In een studie uitgevoerd in Japan verminderde baloxavir de incidentie van symptomatische en door PCR bevestigde influenza-infectie bij de huisgenoten van indexpatiënten met een bevestigde influenza-infectie en behandeld met een antiviraal middel (o.a. baloxavir). Er werd een risicoverlaging met 86% vastgesteld, overeenstemmend met een aantal te behandelen personen (NNT) van ongeveer 9 om één geval van influenza te voorkomen.^{4,6}

Enkele commentaren op deze studie

- De resultaten zijn afkomstig van één enkele studie waarin het aantal events laag was (slechts 7 vs. 51 contacten hadden een influenza-positieve RT-PCR test met koorts en ten minste één respiratoir symptoom).
- Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om de werkzaamheid van baloxavir bij patiënten met risico van ernstig verlopende influenza te beoordelen: slechts 3% van de contacten was ouder dan 64 jaar en slechts 13% had ten minste één risicofactor voor complicaties. Ook in deze studie werden immuungedeprimeerde patiënten en zwangere vrouwen uitgesloten.
- Deze studie gaat enkel over profylaxe binnen het huishouden, er zijn geen gegevens over profylaxe in grote gemeenschappen.
- Andere modaliteiten en/of beperkingen van deze studie maken het ook moeilijk om conclusies te trekken over de profylactische werkzaamheid van baloxavir:
 - In deze Japanse studie kregen alle **indexpatiënten** een antivirale behandeling (onder wie 53% baloxavir). Deze praktijk verschilt van de aanbevelingen in Europa en België, waar systematische antivirale behandeling bij influenza niet wordt aanbevolen.
 - Bij de **indexpatiënten** was er in minder dan 1% van de gevallen sprake van influenza type B.
 - Bij de meeste **contacten** (73%) werd baloxavir toegediend binnen de 24 uur na het optreden van de eerste symptomen bij

de indexpatiënt, wat een reële uitdaging is in de Belgische dagelijkse medische praktijk.

- 35% van de **contacten** was vooraf tegen influenza gevaccineerd.
- 19% van de **contacten** en 73,6% van de **indexpatiënten** waren jonger dan 12 jaar (nota: baloxavir is in de Europese Unie niet vergund voor gebruik bij personen jonger dan 12 jaar, situatie op 01/10/21).⁷
- **Resistentie:** In de verschillende studies²⁻⁷ werden, na toediening van een eenmalige dosis baloxavir, bij de virusstammen van 2 tot 10% van de patiënten behandeld met baloxavir mutaties vastgesteld die verband houden met een verminderde gevoeligheid voor baloxavir. Net als voor oseltamivir is dit een reden voor bezorgdheid over de selectiedruk en de ontwikkeling van een influenzastam die resistent is tegen baloxavir. Oordeelkundig gebruik van baloxavir is dus noodzakelijk om de ontwikkeling van resistente stammen te voorkomen. Opvolging van het resistentierisico en van de influenzavirussen met verminderde gevoeligheid voor baloxavir zal belangrijk zijn om de plaats van baloxavir in de toekomst te bepalen.

Veiligheid

- Ongewenste effecten: er zijn overgevoelighedsreacties waargenomen, waaronder urticaria, angio-oedeem en ook gevallen van anafylaxie.
- Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over de veiligheid van het gebruik van baloxavir tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Interacties:
 - Laxativa, antacida of voedingssupplementen die ijzer, zink, selenium, calcium of magnesium bevatten, kunnen de resorptie van baloxavir verminderen.
 - Er is geen onderzoek gedaan naar interacties tussen influenzavaccins en baloxavir. Na infectie met het influenzavirus werd de humorale antilichaamrespons niet verstoord door behandeling met baloxavir.¹

Dosering < 80 kg: 2 tabletten van 20 mg; ≥ 80 kg: 2 tabletten van 40 mg; in één enkele inname, binnen de 48 uur na het optreden van de symptomen of nauw contact met een geïnfecteerde persoon.

Kostprijs: 127,86 € niet terugbetaald op 1 oktober 2021.

estetrol + drospirenon (Drovelis®▼ , Lydisilka®▼)

De associatie estetrol + drospirenon (Drovelis®▼ , Lydisilka®▼ , hoofdstuk 6.2.1.1) is een oestroprogestagene associatie die een nieuw oestrogeen bevat, estetrol (E4), identiek aan het estetrol geproduceerd door de menselijke foetus. Deze associatie is geïndiceerd voor anticonceptie en moet worden ingenomen volgens een schema 24 + 4 (24 actieve tabletten gevolgd door 4 placebotabletten), zonder onderbreking tussen de strips.

Commentaar van het BCFI: de werkzaamheid van deze nieuwe associatie voor anticonceptie lijkt vergelijkbaar met deze van de andere orale methodes. De ongewenste effecten zijn dezelfde als deze van de andere oestroprogestagenen. Het veiligheidsprofiel op langere termijn en op het vlak van ernstige ongewenste effecten is niet bekend. Drospirenon is één van de progestagenen met het hoogste risico op trombo-embolie en tot op heden is niet bekend of de associatie met een nieuw oestrogeen dit risico beïnvloedt. Klinische studies met relevante eindpunten en op langere termijn zijn noodzakelijk.

Werkzaamheid

- De werkzaamheid van de associatie estetrol + drospirenon lijkt vergelijkbaar met deze van de andere orale methodes.⁸⁻¹²

Veiligheid

- Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen: zie oestroprogestagenen en drospirenon.
- De meest frequente ongewenste effecten volgens de SKP (1 à 10%) zijn: stemmings- en libidostoornissen, hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, acne, borstpijn, menstruatiestoornissen, gewichtsschommeling.⁸⁻¹¹
- Het is tot op heden niet bewezen dat de associatie estetrol + drospirenon veiliger is dan de andere oestroprogestagenen.
 - Het risico op veneuze trombo-embolie is bekend voor alle oestroprogestagenen en is het hoogst voor de associaties die progestagenen van de derde generatie (desogestrel en gestodeen), drospirenon, cyproteron of diënogest bevatten (zie Folia van december 2020). Door de keuze van drospirenon als progestageen behoort deze nieuwe associatie a priori tot de

anticonceptiva met het hoogste risico op trombo-embolie. Tot op heden zijn er geen klinische bewijzen dat estetrol dit risico beïnvloedt. Er is Risk Minimization Activities (RMA) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars (checklist voor voorschrijvers en informatie voor de patiënte).

- Er is ook een risico van arteriële trombo-embolie, dat geen verband lijkt te houden met het type gebruikt progestageen, maar veeleer met een hoge oestrogeendosis. Het eventuele risico voor dit nieuwe oestrogeen is niet bekend.
- Estetrol wordt niet door CYP3A4 gemetaboliseerd zoals de andere oestrogenen, maar door glucuronconjugatie (via UDP-glucuronyltransferase). De enzyminductoren van CYP3A4 kunnen ook inductoren van glucuronconjugatie zijn, en bij gebrek aan in-vivostudies dient te worden aangenomen dat de interacties voor estetrol dezelfde zijn als die van de andere oestrogenen.

Dosering 1 tablet per dag volgens een schema 24 + 4 (24 actieve tabletten en 4 placebotabletten).

Kostprijs 11€ voor een maand behandeling, terugbetaald in J

Nieuwigheden in de oncologie

darolutamide (Nubeqa®▼)

Darolutamide (Nubeqa®▼ , hoofdstuk 13.5.3, hospitaalgebruik) is een remmer van de androgeenreceptoren voor orale toediening, met als indicatie de behandeling van castratieresistente prostaatkanker bij mannen met hoog risico op het ontwikkelen van gemetastaseerde ziekte (synthese van de SKP). Darolutamide werd niet direct vergeleken met andere anti-androgenen.

entrectinib (Rozlytrek®▼)

Entrectinib (Rozlytrek®, hoofdstuk 13.2.2.8), hospitaalgebruik) is een proteïnekinase-inhibitor (ROS1, TRK, ALK) voor orale toediening, geïndiceerd voor de behandeling van (synthese van de SKP):

- bepaalde solide tumoren die een neurotrofe-tyrosinereceptorkinase (NTRK)-genfusie vertonen, waarvoor geen andere toereikende behandelopties bestaan (patiënten > 12 jaar).
- bepaalde vormen van ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (volwassenen).

Het kreeg een voorwaardelijke vergunning.

Entrectinib werd niet onderzocht versus placebo. Ongewenste effecten komen zeer frequent voor en sommige zijn potentieel ernstig of tasten de levenskwaliteit significant aan.

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

Worden in deze rubriek vermeld

- de stopzettingen van commercialisatie
- de onderbrekingen van commercialisatie (verwachte duur langer dan één jaar)

De tijdelijke onderbrekingen worden hier niet opgenomen, zij worden in het repertorium met dit teken aangeduid: .

De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus

captopril 25 mg (Captopril Mylan® 25 mg)

Captopril 25 mg in deelbare tabletten (hoofdstuk 1.7.1) is niet langer beschikbaar op de markt. Met de nog beschikbare doseringen (50 en 100 mg) is het onmogelijk de laagste startdoseringen voor de behandeling van myocardinfarct (6,25 mg) en hartfalen te bekomen (12,5 mg). Er zijn andere ACE-inhibitoren beschikbaar in deze indicaties (zie hoofdstuk 1.7.1).

tinidazol (Fasigyn®)

Tinidazol (Fasigyn®, hoofdstuk 11.3.3), een oraal azoolderivaat gebruikt bij infecties door *Trichomonas vaginalis* en *Gardnerella vaginalis*, is uit de markt genomen. Metronidazol kan in deze indicaties gebruikt worden (zie BAPCOC 2021 Urogenitale infecties-Acute vulvo-vaginitis en behandeling van de seksuele partner(s)).

Andere wijzigingen

Direct Healthcare Professional Communications

De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls « *Dear Doctor Letter* » genoemd, zijn rechtstreekse mededelingen van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, doorgaans op vraag van het EMA of het FAGG. De DHPC's zijn te raadplegen via de website van het FAGG.

Hier volgen de onlangs door het FAGG of het EMA goedgekeurde DHPC's:

- varenicline (Champix®) : terugroeping van loten omwille van de aanwezigheid van de onzuiverheid N-nitroso-varenicline boven de aanvaardbare inname-limit.
- ethinylestradiol + diënogest (Louise®) : licht verhoogd risico op veneuze trombo-embolie bij vrouwen die een gecombineerd hormonaal contraceptivum gebruiken dat ethinylestradiol + diënogest bevat in vergelijking met associaties die ethinylestradiol + levonorgestrel bevatten (zie ook Folia november 2021).
- olaparib (Lynparza®) : stopzetting van de commercialisering van 50 mg en nieuwe terugbetaling van 100 en 150 mg als onderhoudsbehandeling bij herhal van eierstokkanker.

Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

Voor meer informatie over deze programma's, zie [Folia december 2019](#).

- Selumetinib (Selumetinib®), tebentafusp (Tebentafusp®), avalglucosidase alfa (Nexviadyme®), olipudase alfa en asciminib, nog niet gecommmercialiseerd, werden goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: Selumetinib®, Tebentafusp®, Nexviadyme®, olipudase alfa, asciminib.

Sources spécifiques

- 1 Xofluza® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents, *N Engl J Med* 2018;379(10):913-923. doi: 10.1056/NEJMoa1716197
- 3 Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet Infect Dis* 2020;20(10):1204-1214. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30004-9
- 4 Xofluza EMA-CHMP-public-assessment-report, Procedure No. EMEA/H/C/004974/0000, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xofluza-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 5 Baloxavir Marboxil (Xofluza) for Treatment of Influenza, *Med Lett Drugs Ther* 2018 Dec 3;60(1561): 193
- 6 Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, et al. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts, *N Engl J Med* 2020;383(4):309-320. doi: 10.1056/NEJMoa1915341
- 7 Baloxavir (Xofluza) for Post-Exposure Prophylaxis of Influenza *Med Lett Drugs Ther* 2021 Jan 11; 63(1615):2
- 8 Lydisilka® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 9 Drovelis® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 10 Estetrol + drospirenone (Lydisilka®) EPAR-public assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lydisilka-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 11 Estetrol + drospirenone (Lydisilka®) EPAR-public assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/drovelis-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 12 Estetrol/Drospirenone (Nextstellis) A new combination oral contraceptive. *Med Lett. Drugs.* (2021 June 28) 63 (1627) : 101-2.
- 13 <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-anticonceptie>
- 14 Estetrol combined with drospirenone : a new oral contraceptive with a favorable hemostatic profile. *Obstetrics and gynecology*, 2019, 133(SUPPL 1)
- 15 Nubeqa® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 16 Darolutamide (Nubeqa) for Prostate Cancer. *Med Lett Drugs Ther.* 2019 Dec 16;61(1587):201-2.

- 17** Darolutamide for prostate cancer. Aust Prescr 2020;43:173. First published 28 August 2020. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.061>
- 18** Darolutamide (Nubeqa®) et cancer de la prostate non métastaté résistant à la castration. Rev Prescrire 2021 ; 41 (451) : 341
- 19** Nubeqa-EPAR-Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nubeqa-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 20** Darolutamide for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Journal Watch september 9, 2020.
- 21** Rozlytrek® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 22** Entrectinib for non-small cell lung cancer and solid tumours. Aust Prescr 2020;43:214-5. First published 22 October 2020. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.066>

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Risico van veneuze trombo-embolie door anticonceptiva op basis van ethinylestradiol en diënogest

In overleg met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) hebben de firma's die **preparaten op basis van ethinylestradiol en diënogest** commercialiseren een **DHPC** (*Direct Healthcare Professional Communication*) uitgestuurd om zorgverleners te informeren over het **risico van veneuze trombo-embolie** met deze specialiteiten (Dienobel®, Louise®, Oedien® en Serisima Continu®).

Het gaat om orale monofasische preparaten met als indicaties anticonceptie en behandeling van matige acne bij vrouwen die kiezen voor een oraal anticonceptivum (synthese van de SKP).

In deze mededeling worden de gegevens van het FAGG vermeld, zoals besproken in de *Folia* van december 2020 over het risico van veneuze trombo-embolie door oestroprogestagene anticonceptiva. Volgens deze gegevens wordt **het risico geschat op 8-11 gevallen per 10 000 gebruikers van diënogest-bevattende oestroprogestagenen**. Dit betekent een 1,6 keer hoger risico in vergelijking met levonorgestrel-bevattende associaties: risico geschat op 5-7 gevallen per 10 000 gebruikers van associaties op basis van levonorgestrel, norgestimaat (niet gecommmercialiseerd in België) of norethisteron (enkel in combinatie met estradiol voor hormonale substitutie in de menopauze). Voor vrouwen die geen oestroprogestagenen gebruiken en niet zwanger zijn, bedraagt dit risico ongeveer 2 gevallen per 10 000 vrouwen.

De gegevens hebben betrekking op ethinylestradiol-bevattende associaties voor anticonceptie. Diënogest is ook verkrijgbaar in combinatie met estradiol, waarvan het trombo-embolische risico momenteel niet bekend is.

Bij het voorschrijven van anticonceptie moet rekening worden gehouden met de contra-indicaties en risicofactoren voor veneuze trombo-embolie en moet de patiënt worden geïnformeerd over de symptomen die haar ertoe moeten aanzetten een arts te raadplegen.

Indien de patiënt kiest voor een oestroprogestageen, gaat de voorkeur uit naar de associaties met het laagste risico. Voor meer details en praktische informatie (o.a. checklist voor voorschrijvers en informatiefiche voor patiënten), zie *Folia* december 2020.

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.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.