

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MEI 2023

FOCUS

Antibioticaprofylaxe van endocarditis na tandheelkunde: nieuwe evidentie

Een cohortstudie toont een associatie tussen endocarditis en invasieve tandheelkundige procedures bij hoogrisicogroepen, en een vermindering van deze incidentie na antibioticaprofylaxe.

Blijvende symptomen na COVID-besmetting: zijn er therapeutische opties?

Noch voor een of ander geneesmiddel, noch voor de COVID-19 vaccins is bewezen dat ze langdurige COVID voorkomen of genezen. Degelijk onderzoek is noodzakelijk.

Reizen: bewegingsziekte

Als niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende zijn, zijn sederende H₁-antihistaminica een optie bij bewegingsziekte (reisziekte), na afwegen van de voordelen en de risico's. Ze zijn slechts uitzonderlijk te gebruiken bij kinderen en nooit bij kinderen jonger dan 2 jaar.

VOOR U GELEZEN

Verhoogt natrium in geneesmiddelen het cardiovasculaire risico?

Sommige geneesmiddelen, vooral bruispreparaten, bevatten een aanzienlijke hoeveelheid natrium. Welke invloed hebben die geneesmiddelen op cardiovasculaire events en de mortaliteit bij patiënten met en zonder hypertensie?

80+

Formularium Ouderenzorg: update in het hoofdstuk "Zenuwstelsel" en "Pijn en koorts"

De redactie van het *Formularium Ouderenzorg* heeft de geselecteerde geneesmiddelen voor gegeneraliseerde angst, depressie en neuropathische pijn gewijzigd.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- mometason + olopatadine (Ryaltris®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- Glycerolfenylbutyraat (Ravicti®)

Nieuwigheden in de oncologie

- asciminib (Scemblix®▼)

Nieuwe indicaties

- dulaglutide (Trulicity®)
- dupilumab (Dupixent®)

Terugbetalingen

- abrocitinib (Cibinqo®▼)

- tofacitinib siroop (Xeljanz®)

Stopzettingen van commercialisatie

- isradipine (Lomir®)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Remming van de lactatie door geneesmiddelen

Sommige geneesmiddelen kunnen de lactatie remmen. Wanneer verminderde melkproductie wordt vermoed, is het aanbevolen om, naast de andere oorzaken, een medicamenteuze oorzaak te overwegen.

Antibiotica profylaxe van endocarditis na tandheelkunde: nieuwe evidentie

Kernboodschap

Een Amerikaanse retrospectieve cohortstudie¹ toont een tijdsgebonden associatie tussen het optreden van infectieuze endocarditis en invasieve tandheelkundige procedures bij hoogrisicogroepen (vooral patiënten met klepprothesen, een voorgeschiedenis van infectieuze endocarditis of een aangeboren hartaandoening). Profylactische toediening van antibiotica (meestal amoxicilline) bij deze hoogrisicogroepen verminderde in deze studie de incidentie van infectieuze endocarditis na een invasieve procedure. Het betreft procedures die bloedingen veroorzaken door manipulatie van het tandvlees, perforatie van het mondslijmvlies of de peri-apicale regio van tanden (bijvoorbeeld verwijdering van tandsteen onder het tandvlees, flapoperatie, parodontale of endodontische chirurgie en extracties).

De studie ondersteunt de aanbevelingen van de *European Society of Cardiology* (ESC), van de *American Heart Association* (AHA) en de Belgische aanbevelingen van het federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE, 2020) en BAPCOC²⁻⁵.

Waarom is deze studie belangrijk?

Mensen met specifieke structurele cardiale aandoeningen hebben een hoger risico op infectieuze endocarditis. Een causale link tussen invasieve tandheelkundige ingrepen en infectieuze endocarditis die door streptokokken wordt veroorzaakt, wordt reeds lang gepostuleerd maar is tot nog toe niet bevestigd.

Handelingen (tandenpoetsen, flossen, kauwen etc.) die bloedingen kunnen veroorzaken en daardoor zorgen voor een herhaalde bacteriëmie spelen waarschijnlijk een véél belangrijkere rol bij het ontstaansmechanisme van een infectieuze endocarditis. Continue optimale mondhygiëne door dagelijks tandenpoetsen en regelmatige (minstens jaarlijkse) gebitscontrole, is dan ook zeer belangrijk om de mate van bacteriëmie ten gevolge van dagelijkse routinehandelingen te verminderen.

Gedurende lange tijd is een debat gaande over het nut van profylactische antibiotica bij patiënten met een hoog risico op infectieuze endocarditis voorafgaand aan een tandheelkundige ingreep. Tot voor kort was er geen klinische studie die de effectiviteit van antibiotica ter preventie van een infectieuze endocarditis onderzocht. Daardoor waren er tegenstrijdige adviezen in verschillende richtlijnen waarbij bv. de Britse guidelines (NICE, 2015) niet meer aanraden om nog profylactisch antibiotica te gebruiken². Dit in tegenstelling met de AHA (2007) en ESC (2015) richtlijnen, en het KCE die nog steeds profylaxie overwegen in het geval van invasieve tandheelkundige procedures bij hoogrisicopatiënten^{3,4}. De BAPCOC gids verwijst naar het KCE rapport van 2020⁵.

Een recent gepubliceerde Amerikaanse retrospectieve cohortstudie tracht een antwoord te geven op de vraag of infectieuze endocarditis vaker voorkomt na invasieve tandheelkundige ingrepen bij hoogrisicogroepen en of deze incidentie kan verminderd worden door antibiotica profylaxe.

Opzet van de studie

Het gaat over een retrospectieve cohortstudie uit de Verenigde Staten met inclusie van bijna 8 miljoen verzekerde deelnemers. Deelnemers ouder dan 18 jaar met meer dan 16 maanden beschikbare data in de onderzochte databases (januari 2000 tot augustus 2015), werden opgenomen in deze studie¹.

Deelnemers werden ingedeeld in de groep van hoog of matig risico op infectieuze endocarditis op basis van de AHA richtlijnen.

Een case-crossover analyse werd uitgevoerd om de blootstelling aan zowel “invasieve”, “intermediaire” als “niet-invasieve” tandheelkundige ingrepen 30 dagen voorafgaand aan een infectieuze endocarditis (als “case periode”) te vergelijken met de voorafgaande 16 maanden (als controle periode). Zie “+ meer info” voor de definiëring van de ingrepen.

De onderzoekers vergeleken de incidentie van een infectieuze endocarditis na een invasieve of intermediaire tandheelkundige procedure met de incidentie van infectieuze endocarditis na een niet invasieve tandheelkundige procedure.

De onderzoekers vergeleken ook de incidentie van infectieuze endocarditis in de 30 dagen volgend op de tandheelkundige ingreep met of zonder gebruik van antibiotica profylaxe.

Resultaten in het kort

In tegenstelling tot wat er op basis van de huidige aanbevelingen zou worden verwacht:

- Er werden weinig antibiotica voorgeschreven in de hoogrisicogroep (32,6%), zelfs bij invasieve procedures zoals tandheelkundige extracties (34,6%).

- In de matig-risicogroep werd er soms (9,6%) antibioticaprofylaxe voorgeschreven bij invasieve tandheelkundige procedures.

Infectieuze endocarditis had het hoogste risico om op te treden binnen de 4 weken na een invasieve tandheelkundige ingreep en dit vooral in de hoogrisicogroep waar een verdubbeling van het risico gezien wordt en meer dan een vertienvoudiging na tandextractie (zie “+ meer info”).

Profylaxe met antibiotica (meestal amoxicilline) was geassocieerd met een significante afname in de incidentie van infectieuze endocarditis: globaal een halvering en na extracties 8x minder.

Beperkingen van de studie

- Infectieuze endocarditis is een zeldzame aandoening waardoor ondanks het groot aantal geïncludeerde patiënten, het aantal gevallen van endocarditis in de studie nog altijd relatief laag was. Er waren in totaal 3 774 hospitalisaties voor endocarditis over een periode van 16 jaar bij de 8 miljoen onderzochte patiënten. Ter vergelijking: de geschatte incidentie van infectieuze endocarditis is 2-10 gevallen per 100 000 inwoners per jaar⁶.
Het laag aantal gevallen van infectieuze endocarditis kan deels verklaard worden doordat enkel verzekerde patiënten werden geïncludeerd in de studie, en dat daardoor slechts een select deel van de populatie van de Verenigde Staten kon bereikt worden.
- Deze studie is een retrospectieve observationele studie waar geen causaliteit maar alleen associaties kunnen mee aangetoond worden.

Commentaar van het BCFI

- Een herhaalde bacteriëmie kan veroorzaakt worden door activiteiten zoals tanden poetsen, flossen en kauwen, vooral bij een slechte mondhygiëne en de daarmee gepaard gaande bloedingen. Continue optimale mondhygiëne, bijvoorbeeld dagelijks tandenpoetsen en regelmatige (minstens jaarlijkse) gebitscontrole, is dan ook zeer belangrijk om de mate van bacteriëmie ten gevolge van dagelijkse routinehandelingen te verminderen.
- Deze retrospectieve cohortstudie toont een associatie tussen infectieuze endocarditis en tandextracties en orale chirurgische procedures in hoogrisicogroepen.
- Daarenboven geeft de studie argumenten dat profylaxe met antibiotica bij deze hoogrisicogroepen het risico van infectieuze endocarditis vermindert. Daarbij dient wel rekening te worden gehouden met het feit dat de incidentie van infectieuze endocarditis na tandheelkundige ingrepen zeer laag is. De te bekomen winst moet dus afgewogen worden met het risico op ongewenste effecten van een antibioticabehandeling.
- De beslissing tot het al dan niet starten van profylaxe met antibiotica gebeurt best in overleg met de behandelend cardioloog en tandarts. In het KCE rapport van 2020 staat een aanbeveling over de keuze van het antibioticum.

Bronnen

- 1 Thornhill MH, Gibson TB, Yoon F, et al. Antibiotic Prophylaxis Against Infective Endocarditis Before Invasive Dental Procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(11):1029-1041. doi:10.1016/j.jacc.2022.06.030
- 2 Prophylaxis against infective endocarditis. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); September 2015.
- 3 Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group [published correction appears in *Circulation*. 2007 Oct 9;116(15):e376-7]. *Circulation*. 2007;116(15):1736-1754. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095
- 4 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
- 5 Synthese “Richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartsenpraktijk” KCE REPORT 332A 2020.
- 6 Khan O, Shafi AM, Timmis A. International guideline changes and the incidence of infective endocarditis: a systematic review *Open Heart*. 2016;3(2):e000498. Published 2016 Aug 25. doi:10.1136/openhrt-2016-000498

Blijvende symptomen na COVID-besmetting: zijn er therapeutische opties?

Er is in de voorbije jaren veel aandacht gegaan naar de behandeling van een acute COVID-19 infectie. Al snel bleek dat er ook een grote patiëntengroep was die blijvende symptomen had na een acute fase van de besmetting. Dit ziektebeeld wordt long-COVID (synoniemen: post-COVID, langdurige COVID) genoemd.

Meerdere geneesmiddelen worden onderzocht ter preventie of behandeling van long-COVID-19. Er verschijnen ook studies naar het preventief effect van COVID-19-vaccinatie op optreden van long-COVID en naar het effect van vaccinatie bij personen die reeds long-COVID hebben. Voorlopig is er zowel in verband met de behandeling als preventie van long-COVID geen bewezen effectieve medische benadering.

Wat is post-COVID en hoe vaak komt het voor?

Long-COVID (synoniemen: 'post COVID', langdurige COVID) wordt door NICE (National Institute for Health and Care Excellence) gedefinieerd als één of meer symptomen die zich tijdens of tot 3 maanden na een acute COVID-19 infectie ontwikkelen, gedurende minstens 3 maanden aanhouden en niet kunnen verklaard worden door een andere aandoening¹.

De prevalentie van long-COVID is in onderzoek lastig te bepalen omdat er verschillende definities gebruikt worden en geen algemeen geaccepteerde criteria zijn voor de diagnosestelling. Dit bemoeilijkt het onderscheid met andere postvirale syndromen of aandoeningen met gelijkaardige symptomen. Bijkomend zijn deze studies observationeel en de meeste ontbreken een controlegroep.

Ook Belgisch onderzoek (COVIMPACT studie van Sciensano) bestudeert de prevalentie en impact van langdurige COVID in de algemene populatie. Volgens de door Sciensano gehanteerde definities van langdurige COVID, rapporteert 47% van de deelnemers (n = 2 092) na 3 maanden nog minstens één symptoom gerelateerd aan hun besmetting, en 32% blijft dit rapporteren na 6 maanden. 33% van de deelnemers met langdurige COVID meldde na 3 maanden nog niet volledig hersteld te zijn van de infectie, en 26% meldde na 6 maanden nog niet volledig hersteld te zijn. Een causale relatie tussen een COVID-19 infectie en langdurige COVID kan echter niet vastgesteld worden omwille van het observationele design van de studie (Sciensano, Resultaten van 3 en 6 maanden opvolging na besmetting, juni 2022). Dit onderzoek includeerde patiënten die tussen 30/04/2021 en 01/22/2021 besmet waren met COVID-19. Het gaat dus niet over besmettingen met de huidige varianten².

In de NICE rapid guideline (update november 2022) wordt er naar studies gerefereerd met gelijkaardige prevalentiecijfers als deze Belgische studie. Een belangrijke notie is dat al deze studies een heel hoog risico op bias vertonen en bijna steeds gaan over besmettingen met oudere COVID-19 varianten¹.

Preventie van post-COVID

Er bestaan verschillende hypothesen over de behandeling van long-COVID, waaronder de hypothese dat een behandeling van de acute fase van COVID-19 long-COVID zou kunnen voorkómen. De hypothese is dat behandeling tijdens de acute fase van COVID-19 het risico op viruspersistentie en/of aanhoudende ontsteking vermindert en daarmee de kans op long-COVID verkleint. Onderzoek hiernaar richt zich onder andere op **virusremmers** (o.a. nirmatrelvir + ritonavir). In een recent observationele studie verminderde nirmatrelvir (in combinatie met ritonavir) bij toediening binnen de 5 dagen het risico van long-COVID. De incidentie na 180 dagen was 12,99% (95% BI van 12,52 tot 13,49) in de nirmatrelvir groep en 17,51% (95%BI van 17,08 tot 17,94) in de controle groep³. Er is tot nu toe geen overtuigend bewijs voor deze hypothese omdat goed opgezette, gepubliceerde klinische studies ontbreken⁴.

Studies naar het preventief effect van **COVID-19-vaccinatie** op optreden van long-COVID leveren tegenstrijdige resultaten op. Enkele observationele studies tonen een lager risico op long-COVID bij gevaccineerde patiënten ten opzichte van niet-gevaccineerde patiënten. Het effect verschilt echter zeer sterk per studie, en door de observationele opzet (met risico van bias en niet-gecorrigeerde *confounding factors*) zijn er geen conclusies te trekken over de causaliteit. De meeste studies zijn uitgevoerd vóór de omikron-variant (Zie meer info)⁴⁻⁶.

Behandeling van long-COVID

Er is op heden geen medicamenteuze behandeling, behalve een symptomatische behandeling voor long-COVID.

Long-COVID wordt meestal multidisciplinair behandeld met de samenwerking van verschillende zorgverleners zoals een kinesitherapeut, ergotherapeut, diëtist, logopedist en/of psycholoog. Dit advies om multidisciplinair te behandelen is tot nu toe bijna uitsluitend gesteund op expertopinie.

In België kan de huisarts een zorgtraject 'post-COVID-19' starten en een behandelplan opstellen in samenspraak met de andere zorgverleners en de patiënt op basis van het klachtenpatroon (+ Meer info): voor meer informatie, zie website RIZIV.

Geneesmiddelen in onderzoek

Voor een aantal geneesmiddelen (onder andere **corticosteroïden**, **antihistaminica**, **naltrexon**) zijn er studies die een positief resultaat suggereren bij de behandeling van long-COVID. De studies zijn echter observationeel van studie-opzet, te klein en/of zonder controlegroep, zodat meer onderzoek nodig is vooraleer enig bewijs van effect kan aanvaard worden⁴.

Ook over het effect van **COVID-19-vaccinatie** bij personen die long-COVID hebben, verschijnen studies⁴⁻⁶. Ze zijn allemaal observationeel van opzet en uitgevoerd vóór de omikronvariant. Sommige, maar niet alle studies suggereren een voordeel (De grootte van het effect schommelde zeer sterk in deze studies : zie meer info) van vaccinatie op de evolutie van long-COVID, maar het risico van bias is groot en er was weinig correctie voor *confounders*.

In de NICE rapid guideline (update november 2022) wordt de evidentie rond de veiligheid en de effectiviteit van COVID-19 vaccinatie ter behandeling van long-COVID als ontoereikend beschouwd. NICE geeft bij gebrek aan evidentie van werkzaamheid geen positieve aanbeveling voor COVID-19 vaccinatie bij personen met langetermijneffecten na een acute COVID-19 infectie¹.

Conclusie van het BCFI

Long-COVID is een syndroom waarbij er tot 3 maanden na een acute COVID-19 infectie een persisterend klachtenpatroon blijft bestaan. Het momenteel beschikbaar onderzoek naar zowel preventieve als curatieve behandeling van long-COVID toont voorlopig geen bewijs van effect. Er zijn goed uitgevoerde klinische studies nodig om het effect en de plaats van de voorgestelde behandelingen en preventiestrategieën te kunnen bepalen.

Algemene bronnen

1 NICE COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. November 2022 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>

2 Sciensano. COVIMPACT - Long COVID en de fysieke, mentale en sociale gevolgen. Website Sciensano en website <https://www.health.belgium.be/nl>.

3 Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition [published online ahead of print, 2023 Mar 23]. JAMA Intern Med. 2023;e230743. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0743

4 Nederlandse "Instituut Verantwoord Medicijngebruik" (IVM): Coronanieuws 3 februari (journaal en PDF) en Coronanieuws 3 maart 23 (journaal en PDF)

5 Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. BMJ Med. 2023;2(1):e000385. Published 2023 Feb 1. doi:10.1136/bmjmed-2022-000385

6 Francis Edwards, Fergus W. Hamilton. Editorial. Impact of covid-19 vaccination on long covid. Some beneficial effects are likely but estimating the size of the effect currently remains a challenge. BMJ Med. 2023;2:e000470. Published 2023 Feb 28. doi:10.1136/bmjmed-2022-000470

Reizen: bewegingsziekte

Als niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende zijn, zijn **sederende H₁-antihistaminica** een optie als preventieve maatregel voor wie gevoelig is voor bewegingsziekte (reisziekte). Ze zijn slechts uitzonderlijk te gebruiken bij kinderen: in geval van ernstige klachten wanneer niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende helpen, en altijd eerst op proef. Ze mogen niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 2 jaar. **Transdermaal scopolamine** (niet beschikbaar in België) is een optie voor volwassenen bij lange reizen.

De voordelen van deze geneesmiddelen moeten altijd afgewogen worden tegenover de **ongewenste effecten**, vooral sedatie en anticholinerge effecten.

Gember (niet beschikbaar als specialiteit, wel als voedingssupplement) wordt soms voorgesteld bij reisziekte, maar de beschikbare evidentie laat geen uitspraak toe over de werkzaamheid.

Bewegingsziekte (reisziekte) wordt **gekenmerkt door** nausea en braken, maar ook duizeligheid, bleekheid, zweten, en eventueel geeuwen, hoofdpijn, concentratieverlies en slaperigheid kunnen optreden.¹ De **gevoeligheid voor bewegingsziekte** vermindert bij regelmatige blootstelling aan situaties die de bewegingsziekte uitlokken en neemt af met de leeftijd (hoogste incidentie tussen 2 en 12 jaar).¹

Dit artikel is een update van ons Folia-artikel van mei 2019: we volgen de NHG-behandelrichtlijn “Reisziekte”, en de in 2022 verschenen Cochrane review over H₁-antihistaminica bij reisziekte.

Voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen

Voorlichting en niet-medicamenteuze adviezen hebben volgens de NHG-behandelrichtlijn “Reisziekte” steeds de voorkeur boven medicatie, **zeker bij kinderen**.¹

Geneesmiddelen bij reisziekte

Sederende H₁-antihistaminica

Volwassenen

Een Cochrane review (2022) toont dat **preventief gebruik van sederende H₁-antihistaminica** het risico van reisziekte met iets minder dan de helft vermindert bij volwassenen die gevoelig zijn voor reisziekte (bv. bij antecedenten van reisziekte). De review vond evidentie voor cinnarizine en dimenhydrinaat, maar in het besluit wordt geen specifiek sederend H₁-antihistaminicum naar voren geschoven als beste keuze. De Cochrane review vond **geen** studies over **behandeling** van reisziekte (dus eens symptomen zijn opgetreden).

De NHG-behandelrichtlijn “Reisziekte” beveelt aan om sederende H₁-antihistaminica ter preventie of behandeling van reisziekte te reserveren voor relatief ernstige, aanhoudende klachten als niet-medicamenteuze adviezen niet voldoende helpen. Cinnarizine, meclizine en cyclizine worden naar voren geschoven als beste keuze omdat deze slechts “licht tot matig” sederend zijn.

In België wordt de indicatie “bewegingsziekte” in de SKP vermeld voor de specialiteiten op basis van **cinnarizine**, **dimenhydrinaat** en **meclizine**. De vaste associatie cinnarizine + dimenhydrinaat (Arlevertan®) is niet onderzocht bij reisziekte (bron: SKP). **Cyclizine** (vermeld als optie in de NHG-behandelrichtlijn) is in België niet beschikbaar als specialiteit, maar de grondstof cyclizine HCl is beschikbaar voor magistrale bereiding. Zie de tabel voor details over de dosering bij preventie van reisziekte.

Kinderen

Een Cochrane review² vindt **geen studies** over gebruik van H₁-antihistaminica bij kinderen ter preventie of behandeling van reisziekte.

De NHG-behandelrichtlijn “Reisziekte” beveelt sederende H₁-antihistaminica ter preventie of behandeling van reisziekte **niet** aan bij kinderen (geen bewijs van werkzaamheid en er zijn de ongewenste effecten). **Enkel bij relatief ernstige en aanhoudende klachten als niet-medicamenteuze adviezen niet afdoende zijn**, kan een proefbehandeling met sederende H₁-antihistaminica overwogen worden. Sederende H₁-antihistaminica mogen **niet** gebruikt worden bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Zie de tabel voor details over de dosering bij preventie van reisziekte.

Veiligheid

De bruikbaarheid van sederende H₁-antihistaminica wordt dikwijls beperkt door hun **anticholinerge** en **sedatieve effecten**. Ze kunnen de rijvaardigheid verminderen.

Zie Repertorium InL6.2.3. voor informatie over anticholinerge ongewenste effecten.

Een Cochrane review² vond voor sedatie (bij volwassenen) een incidentie van 66% met de antihistaminica, en van 44% met placebo. Van de in de tabel vermelde sederende H₁-antihistaminica, lijkt dimenhydrinaat het meest sederend.

De sederende en anticholinerge effecten worden versterkt bij inname van andere geneesmiddelen met sederend (ook met alcohol!) of anticholinerg effect.

Cinnarizine kan in zeldzame gevallen **extrapiramidale symptomen** uitlokken, soms geassocieerd met depressieve gevoelens.

Kinderen en ouderen zijn gevoeliger voor de ongewenste effecten van de H₁-antihistaminica. Sederende H₁-antihistaminica kunnen bij kinderen en ouderen paradoxale stimulatie uitlokken met onder andere slapeloosheid en nervositeit. Ze moeten zeker vermeden worden bij kinderen jonger dan twee jaar.¹

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap. Er zijn **geen aanwijzingen** dat H₁-antihistaminica het risico van aangeboren afwijkingen, miskraam, vroeggeboortes of laag geboortegewicht verhogen. Voor cyclizine, dimenhydrinaat en meclozine zijn de gegevens talrijk, voor cinnarizine zijn de gegevens beperkt (Lareb, LeCrat, Briggs). Bij de pasgeborene kan sedatie optreden als sederende H₁-antihistaminica worden toegediend op het einde van de zwangerschap. Lareb stelt dat meclozine bij reisziekte naar verwachting veilig kan gebruikt worden aan doseringen zoals gebruikt bij zwangerschapsmisselijkheid.

Borstvoeding. De gegevens zijn zeer beperkt. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van sedatie bij de zuigeling, maar ook van agitatie, slecht drinken en droge mond (Lareb, LeCrat). LeCrat ziet geen probleem bij eenmalige inname, maar beveelt aan om de borstvoeding te onderbreken bij herhaalde inname. Lareb stelt dat meclozine of cinnarizine niet sterk sederend zijn.

Tabel. Dosering bij preventie van reisziekte (bron: SKP, tenzij voor cyclizine waarvoor BNF en BNF for children werd gebruikt)

	Werkingsduur	Moment van toediening	Dosering volw.	Dosering kind Let op: in principe niet aanbevolen, alleen in uitzonderingsgevallen bij kinderen ouder dan 2 jaar met ernstige klachten en altijd eerst op proef
Cinnarizine: Stugeron® tabl. (deelb.) 25 mg	6 uur	minstens ½ uur voor vertrek	1 tablet	te gebruiken vanaf de leeftijd van 6 jaar • 6-12 jaar: ½ tablet • vanaf 13 jaar: 1 tablet
Dimenhydrinaat: R Calm Dimenhydrinate® tabl. (deelb. in 4) 50 mg	4 uur	1 uur voor vertrek	1 tablet, max. 4 tabletten/24 uur	te gebruiken vanaf de leeftijd van 2 jaar • 2-8 jaar: ¼ tablet (max. 1 tablet/24 uur) • 8-12 jaar: ½ tablet (max. 2 tabletten/24 uur) • vanaf 13 jaar: 1 tablet, max. 4 tabletten/24 uur
Meclozine: Agyrax® tabl. (deelb.) 25 mg	24 uur	1 uur voor vertrek	1 à 2 tabletten	te gebruiken vanaf de leeftijd van 13 jaar • vanaf 13 jaar: 1 à 2 tabletten
Cyclizine HCl (magistraal)	8 uur	1 à 2 uur voor vertrek	50 mg	te gebruiken vanaf de leeftijd van 6 jaar • 6-11 jaar: 25 mg • vanaf 12 jaar: 50 mg

Scopolamine in transdermale pleister

Een Cochrane review (2011)³ toont dat **preventief gebruik van** transdermaal scopolamine het risico van reisziekte met ongeveer de helft vermindert bij volwassenen. De Cochrane review vond **geen** studies over **behandeling** van reisziekte bij volwassenen (dus eens symptomen zijn opgetreden), noch studies over preventie of behandeling van reisziekte bij kinderen.

De NHG-behandelrichtlijn “Reisziekte” stelt dat transdermale toediening van scopolamine kan overwogen worden als een **langdurige preventie** van reisziekte (bv. gedurende meerdere dagen bij een zeereis) **bij een volwassene** noodzakelijk is.

In België zijn transdermale pleisters op basis van scopolamine **niet beschikbaar**. Ze zijn wel in het buitenland gecommercialiseerd voor gebruik vanaf de leeftijd van 18 jaar (bv. Scopoderm TTS® in Nederland en Frankrijk). De pleister kunnen ingevoerd worden [zie Repertorium > Inl.2.2.12.].

De dosering bij volwassenen bedraagt 1 pleister (bevat 1,5 mg scopolamine), 6 tot 15 uur vóór het vertrek achter het oor aanbrengen. Na maximaal 72 uur de pleister verwijderen, en zo nodig een nieuwe pleister achter het andere oor aanbrengen.

Sedatie en anticholinerge ongewenste effecten (zie Repertorium Inl.6.2.3.) zijn **uitgesproken**. Het kan de rijvaardigheid verminderen. Zeker bij ouderen is er risico van verwardheid en hallucinaties. De sederende en anticholinerge effecten worden versterkt bij inname van andere geneesmiddelen met sederend (ook met alcohol!) of anticholinerg effect.

Gegevens over gebruik van scopolamine pleisters tijdens de **zwangerschap** of de **periode van borstvoeding** zijn zeer beperkt of afwezig, en een goede risico-inschatting is niet mogelijk (Lareb).

Gember

Preparaten op basis van gember worden soms voorgesteld bij reisziekte.

In België is gember niet als geneesmiddel beschikbaar, maar wel als voedingssupplement.

De NHG-behandelrichtlijn “Reisziekte” stelt dat er **onvoldoende bewijs** is om gember of gemberwortel in tablet- of capsulevorm of als poeder aan te bevelen bij reisziekte. De studies over gember bij reisziekte zijn van geringe kwaliteit en hun resultaten zijn niet eenduidig.

Niet werkzaam bij reisziekte

- **Niet-sederende antihistaminica** gaan slechts heel weinig doorheen de bloed-hersenbarrière, en lijken niet werkzaam bij bewegingsziekte (Martindale).¹ De Cochrane review² vond geen studies over preventie en behandeling van reisziekte met niet-sederende H₁-antihistaminica.
- **Metoclopramide, domperidon en 5HT₃-antagonisten** zijn niet werkzaam bij reisziekte (Martindale).

Specialiteitsnamen

- Cinnarizine 25 mg: Stugeron® (zie Repertorium)
- Dimenhydrinaat 50 mg: R Calm Dimenhydrinate (zie Repertorium)
- Meclozine 25 mg: Agyrax (zie Repertorium)

Specifieke bronnen

1 De Jong J en Verdijn MM. NHG-Behandelrichtlijn “Reisziekte”. Gepubliceerd: april 2017; laatste aanpassing: april 2017.

2 Karrim N, Byrne R, Magula N, Saman Y. Antihistamines for motion sickness. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 10. Art. No.: CD012715. DOI: 10.1002/14651858.CD012715.pub2.

3 Spinks_A, Wasiak_J. Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 6. Art. No.: CD002851. DOI: 10.1002/14651858.CD002851.pub4.

Algemene bronnen

Martindale – The Complete Drug Reference. Nausea and vomiting (Gastrointestinal Drugs - Management of Gastrointestinal Disorders) > Motion sickness. Elektronische versie (laatst geraadpleegd op 27/04/23)

Verhoogt natrium in geneesmiddelen het cardiovasculaire risico?

Een observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte.

Kernboodschap

Overmatige natriuminname is wereldwijd een groot probleem voor de volksgezondheid.¹

Een observationele studie² die in 2022 gepubliceerd werd, toont dat het opstarten van bruispreparaten paracetamol in vergelijking met gewone tabletten, geassocieerd is met een **verhoogd risico op cardiovasculaire events, hypertensie en all-cause mortaliteit bij patiënten met en zonder hypertensie**.

De studie geeft het signaal dat bij alle mensen voorzichtigheid geboden is bij het gebruik van geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte, vooral als er dagelijks meerdere tabletten ingenomen worden of als langdurige inname noodzakelijk is. Het is belangrijk om patiënten te adviseren om geen geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte in te nemen behalve als dat absoluut noodzakelijk is.

Dit Folia-artikel is de bijgewerkte versie van het Folia-artikel dat in 2014 verschenen is.

Waarom is deze studie belangrijk?

Sommige geneesmiddelen, vooral bruispreparaten, kunnen een aanzienlijke hoeveelheid natrium bevatten. Bij regelmatig gebruik kunnen ze de natriuminname sterk verhogen. Wanneer een geneesmiddel meer dan 1 mmol (23 mg) natrium per eenheid (bv. per tablet) bevat, moet dat vermeld worden in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP). Als een geneesmiddel <1 mmol natrium per eenheid bevat, wordt het beschouwd als 'natriumvrij'.³

In de 'Voedingsaanbevelingen voor België' (Hoge Gezondheidsraad 2016, publicatie nr. 9285), wordt aanbevolen om niet meer dan 5 g zout (NaCl) te dag te in te nemen.⁴ Sommige geneesmiddelen bevatten meer dan een gram zout per eenheid (zie tabel).

Tal van studies hebben een verband getoond tussen een hoge natriuminname en een verhoging van het risico op cardiovasculaire events en van de all-cause mortaliteit bij patiënten met hypertensie. Voor patiënten die geen hypertensie hebben, zijn de gegevens minder duidelijk.²

De hier beschreven studie is belangrijk omdat ze de invloed van natrium in paracetamolpreparaten onderzoekt op de mortaliteit en op cardiovasculaire events, **rekening houdend met eventuele antecedenten van hypertensie**. Het is ook de eerste studie die de invloed van natrium in paracetamolpreparaten onderzoekt **over een periode van één jaar**.

Opzet van de studie

- De studie van Zeng et al. is een prospectieve observationele studie (cohortstudie) die tussen januari 2000 en december 2017 uitgevoerd werd.²
- Twee cohorten (meer dan 150 000 patiënten met hypertensie en bijna 150 000 patiënten zonder hypertensie, leeftijd tussen 60 en 90 jaar oud) werden gedurende een jaar gevolgd.
- In elke cohort (patiënten met of zonder hypertensie) werden patiënten bij wie een natriumbevattend paracetamolpreparaat was opgestart vergeleken met patiënten bij wie een natriumvrij paracetamolpreparaat was opgestart.
- Exclusiecriteria waren antecedenten van kanker en cardiovasculaire aandoeningen (myocardinfarct, cerebrovasculair event of hartfalen).
- Het **primair eindpunt** omvatte de incidentie van cardiovasculaire events (myocardinfarct, cerebrovasculair accident of hartfalen) en de all-cause mortaliteit.

Samengevatte resultaten

In deze studie was het gebruik van natriumbevattende paracetamolpreparaten geassocieerd met een **hoger risico op cardiovasculaire events en een hogere all-cause mortaliteit** dan het gebruik van natriumvrije preparaten, en dat zowel bij patiënten met als zonder hypertensie.

Hoger risico op cardiovasculaire events

Het risico op cardiovasculaire events was hoger bij de patiënten die natriumbevattende paracetamolpreparaten hadden genomen (natriumgroep) dan bij de patiënten die natriumvrije preparaten hadden genomen (controlegroep), ongeacht of de patiënten hypertensie hadden of niet.

- Bij patiënten **met hypertensie** bedroeg de incidentie van cardiovasculaire events over de periode van 1 jaar 5,6% in de natriumgroep versus 4,6% in de controlegroep (absolute stijging van het risico met 1,0% (95%-BI 0,9 – 1,1%)). De hazard ratio (HR, *average weighted hazard ratio*) bedraagt 1,59 (95%-BI 1,32 – 1,92).
- Bij patiënten **zonder hypertensie** bedroeg de incidentie van cardiovasculaire events over de periode van 1 jaar 4,4% in de natriumgroep versus 3,7% in de controlegroep (absolute stijging van het risico van 0,7% (95%-BI 0,6 – 0,8%)). De hazard ratio (HR, *average weighted hazard ratio*) bedraagt 1,45 (95%-BI 1,18 – 1,79).

Hogere mortaliteit

De mortaliteit was hoger bij de patiënten die natriumbevattende paracetamolpreparaten hadden genomen (natriumgroep) dan bij patiënten die natriumvrije preparaten hadden genomen (controlegroep), ongeacht of de patiënten hypertensie hadden of niet.

- **Bij patiënten met hypertensie** bedroeg de sterfte over de periode van 1 jaar 7,6% in de natriumgroep versus 6,1% in de controlegroep (absolute stijging van het risico met 1,6% (95%-BI 1,5 – 1,7%)). De hazard ratio (HR, *average weighted hazard ratio*) bedraagt 2,05 (95%-BI 1,92 – 2,19).
- Bij patiënten **zonder hypertensie** bedroeg de sterfte over de periode van 1 jaar 7,3% in de natriumgroep versus 5,9% in de controlegroep (absolute stijging van het risico van 1,4% (95%-BI 1,2 – 1,6)). De hazard ratio (HR, *average weighted hazard ratio*) bedraagt 1,87 (95%-BI 1,74 – 2).

Dosis-responsrelatie

De studie vond een dosis-responsrelatie tussen het risico op cardiovasculaire events en overlijden enerzijds en het aantal voorschriften voor natriumbevattende paracetamolpreparaten anderzijds, zowel bij de patiënten met hypertensie als bij deze zonder hypertensie.

Incidentie van hypertensie

De incidentie van hypertensie na 1 jaar hoger was hoger in de natriumgroep dan in de controlegroep: 4,4% versus 3,6% (absolute stijging van het risico van 0,8% (95%-BI 0,6 – 1,0%)). De hazard ratio (HR, *average weighted hazard ratio*) bedraagt 1,37 (95%-BI 1,22 – 1,54). Deze bevinding ondersteunt de validiteit van de resultaten op het primaire eindpunt van cardiovasculaire events en all-cause mortaliteit.⁵

Beperkingen van de studie

- Het gaat om een **prospectieve observationele studie**. Hoewel er gecorrigeerd werd voor bepaalde versturende variabelen (body mass index, alcoholconsumptie, index voor sociaal-economische deprivatie), kunnen andere versturende variabelen (bv. genetische factoren) niet uitgesloten worden. Dus een causaal verband is niet zeker.
- Het paracetamolgebruik door de patiënten is in deze studie gebaseerd op een databank van elektronische medische dossiers van huisartsen. Enkel paracetamol op voorschrift wordt bijgehouden in deze databank. De gegevens weerspiegelen mogelijk niet helemaal het gebruik door de patiënten. Paracetamol is immers ook vrij verkrijgbaar (OTC). De beoordeling van de blootstelling aan paracetamol is derhalve mogelijk onderhevig aan **gegevensvertekening (misclassification bias)**. De beperking tot patiënten die een voorschrift voor paracetamol gekregen hadden, maakt het niet mogelijk om de resultaten te veralgemenen naar patiënten die vrij verkrijgbare paracetamol gebruiken. Bovendien zijn er geen gegevens beschikbaar over de inname van natrium **via de voeding**.
- De studie heeft een korte **follow-up periode** van 1 jaar. We weten echter dat het effect van natrium op de bloeddruk en van bloeddruk op het cardiovasculaire risico snel optreedt. Het is daarom weinig waarschijnlijk dat de korte follow-upperiode geleid heeft tot een over- of onderschatting van de risico's.⁵
- Aangezien de **doodsoorzaak** niet beschikbaar was in de gebruikte gegevensbank, kon het verband tussen het gebruik van natriumbevattende paracetamolpreparaten en specifieke doodsoorzaken niet onderzocht worden.

Opmerking van het BCFI

Die studie geeft het signaal dat bij alle mensen voorzichtigheid geboden is bij het gebruik van geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte, vooral als er dagelijks meerdere tabletten ingenomen worden of als langdurige inname noodzakelijk is. De grootte

van het effect op het optreden van cardiovasculaire events en op de sterfte dat uit deze studie naar voren komt, is verrassend groot. Het is daarom belangrijk om patiënten te adviseren om geen geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte in te nemen, behalve als dat absoluut noodzakelijk is.

De resultaten van deze studie gaan in dezelfde richting als die van een kleine gerandomiseerde studie die in 2017 uitgevoerd werd in Spanje.⁶ In die studie verhoogde het gebruik van paracetamol in de vorm van bruispreparaten gedurende drie weken de 24-uurs ambulante systolische bloeddruk met 4 tot 5 mmHg ten opzichte van andere vormen van paracetamol.

Paracetamol is wereldwijd een van de meest verstrekte pijnstillers en is vrij verkrijgbaar. De bruis-vorm heeft geen enkel bewezen voordeel op het pijnstillende effect van paracetamol. De hier besproken studie **versterkt** nog verder de boodschap in de Folia van 2014: bij patiënten die een strikt natriumarm dieet volgen, moet er rekening worden gehouden met het natriumgehalte in geneesmiddelen (te controleren in de SKP of in onderstaande tabel). Het verdient zeker de voorkeur om bij alle patiënten, en vooral bij patiënten met hypertensie, **geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte te vermijden**.

Onderstaande tabel geeft de hoeveelheid natrium per eenheid weer in bruispreparaten en in enkele andere geneesmiddelen (niet-exhaustieve lijst). De SKP van de meeste (maar niet van alle) bruispreparaten vermeldt de hoeveelheid natrium per eenheid (bv. per tablet): die hoeveelheid is soms lager dan 100 mg natrium, maar varieert vaak tussen 200 en 400 mg natrium. Sommige preparaten bevatten zelfs meer dan 500 mg per dosis (500 mg natrium komt overeen met 1,3 g NaCl) (situatie in april 2023).

Tabel. Hoeveelheid natrium per eenheid in bruispreparaten en in enkele andere geneesmiddelen (niet-exhaustieve lijst)

Bruistabletten	Na in mg/tablet	overeenkomstige hoeveelheid NaCl
Acetylcysteïne		
Acetylcysteïne EG	145 mg	370 mg
Lysomucil	157 mg	401 mg
Paracetamol		
Algostase Mono 500	316 mg	806 mg
Algostase Mono 1g	330 mg	842 mg
Dafalgan 500	412 mg	1 g
Dafalgan 1g	565 mg	1,4 g
Paracetamol EG 1g	489 mg	1,2 g
Paracetamol Sandoz 1g	469 mg	1,2 g
Acetylsalicylzuur		
Aspirine 500	250 mg	638 mg
Sedergine 325	485 mg	1,2 g
Sedergine 1g	460 mg	1,2 g
Gecombineerde pijnstillers		
Algostase	316 mg	806 mg
Algocod	316 mg	806 mg
Aspirine C	467 mg	1,2 g
Dafalgan codeïne	385 mg	982 mg
NSAID's		
Brexine	50 mg	128 mg
Brufen	197 mg	491 mg
Calcium		
D-Vital Forte	10 mg	26 mg
Steovit Forte	96 mg	245 mg
Sandoz Ca-D 600/400	52 mg	133 mg
IJzer		
Losferron	214,5 mg	547 mg
Vitamine C		
Upsa-C	284 mg	724 mg
Additiva Vitamin C	321 mg	819 mg
Varia		
Gaviscon kauwtabletten	63 mg	161 mg
Becozyme	272 mg	694 mg
Spagulax	120 mg	306 mg
* 1 mmol natrium (22,9 mg Na) komt overeen met 1 mmol NaCl (58,44 mg)		

Specialiteitsnamen:

Paracetamol in monopreparaat: Algostase Mono®, Croix Blanche Mono®, Dafalgan®, Lemsip®, Panadol®, Paracetamol(E), Pe-Tam®, Perdolan® (zie Repertorium)

Bronnen

- 1 WHO, Massive efforts needed to reduce salt intake and protect lives(2023). Geraadpleegd op 4 april 2023.
- 2 Zeng, Chao, et al. "Sodium-containing acetaminophen and cardiovascular outcomes in individuals with and without hypertension." *European Heart Journal* 43.18 (2022): 1743-1755. Met discussie in Worst Pills Best Pills, "Study Links Use of Sodium-Containing Oral Acetaminophen (TYLENOL) Formulations to Increased Risk of Cardiovascular Disease" (2022).
- 3 EMA, Questions and answers on sodium used as an excipient in medicinal products for human use(2017). Geraadpleegd op 6 maart 2023.
- 4 FOD Volksgezondheid, Voedingsaanbevelingen voor België (2016). Geraadpleegd op 7 maart 2023.
- 5 Schutte, Aletta E., and Bruce Neal. "The sodium hidden in medication: a tough pill to swallow." *European Heart Journal* 43.18 (2022): 1756-1758.
- 6 Benitez-Camps, Mènciac, et al. "Effect of effervescent paracetamol on blood pressure: a crossover randomized clinical trial." *Journal of hypertension* 36.8 (2018): 1656-1662.

Formularium Ouderenzorg: update in het hoofdstuk "Zenuwstelsel" en "Pijn en koorts"

Gegeneraliseerde angst

Sertraline wordt geselecteerd wanneer bij een gegeneraliseerde angststoornis een medicamenteuze behandeling aangewezen is. Sertraline wordt verkozen boven benzodiazepines. Benzodiazepines zijn slechts aangewezen in acute gevallen en beperkt in de tijd.

Sertraline geeft een verhoogd bloedingsrisico indien gelijktijdig ingenomen met anticoagulantia, corticosteroïden, NSAID's en/of antiaggregantia. In deze gevallen kan maagbescherming (PPI) opgestart worden. Er dient een afweging gemaakt te worden tussen het risico op bloeding, het beoogde effect op de angst en de ongewenste effecten van een PPI.

Bij contra-indicatie voor sertraline selecteren we geen andere molecule voor de behandeling van gegeneraliseerde angst, omdat er op wetenschappelijke grond geen eenduidig alternatief naar voor geschoven kan worden. Rekening houdend met de patiëntkarakteristieken kan dan een ander antidepressivum met anxiolytische eigenschappen worden opgestart.

Imipramine wordt niet meer geselecteerd voor de behandeling van een gegeneraliseerde angststoornis gezien de anticholinerge ongewenste effecten van tricyclische antidepressiva.

(Genees)middelen die angstinducerende effecten hebben zoals cafeïnehoudende producten, anticholinergica, corticosteroïden, stimulerende medicatie, sympathicomimetica en dopaminerge medicatie, worden bij ouderen zo mogelijk verminderd in dosis of gestopt.

Depressie

Sertraline wordt geselecteerd als eerste keuze voor de medicamenteuze behandeling van depressieve stoornissen bij ouderen, gezien deze het minste ongewenste effecten heeft binnen de antidepressiva. Pas bij contra-indicatie voor een SSRI heeft nortriptyline de voorkeur. Dit in tegenstelling tot vorige selectie waarbij sertraline en nortriptyline als evenwaardige keuzes naar voor werden geschoven. Binnen de tricyclische antidepressiva heeft nortriptyline het minste anticholinerge nevenwerkingen. Medicatie die depressieve gevoelens kunnen uitlokken zoals niet-selectieve bètablokkers met centrale werking (bv. propranolol), benzodiazepines en andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, centraal werkende antihypertensiva (bv. methyldopa), flunarizine, systemische corticoiden, interferon-alfa en mefloquine worden best gestopt of in dosis verminderd bij ouderen.

Neuropathische pijn

Amitriptyline wordt niet meer als eerste keuze geselecteerd bij ouderen gezien het ongunstig veiligheidsprofiel (bv. de uitgesproken anticholinerge ongewenste effecten). Nortriptyline, gabapentine en duloxetine worden geselecteerd voor de behandeling van neuropathische pijn, zonder voorkeur. De keuze voor een specifiek geneesmiddel (nortriptyline, gabapentine of duloxetine) hangt af van de patiëntkarakteristieken, comorbiditeiten, de mogelijke ongewenste effecten en de oorzaak van de aandoening. Combinatietherapie wordt niet geadviseerd bij ouderen gezien het risico op nog meer ongewenste effecten. Voor trigeminusneuralgie wordt nog steeds carbamazepine geselecteerd. Strikte opvolging van mogelijke ongewenste effecten is essentieel bij het opstarten van carbamazepine (cfr de geneesmiddelenfiche).

Nieuwigheden geneesmiddelen mei 2023

Nieuwigheden in de eerste lijn

- mometason + olopatadine (Ryaltris®): allergische rinitis

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- glycerolfenylbutyraat (Ravicti®): stoornissen in de ureumcyclus

Nieuwigheden in de oncologie

- asciminib (Scemblix®▼): chronische lymfatische leukemie

Nieuwe indicaties

- dulaglutide (Trulicity®): type 2-diabetes vanaf 10 jaar
- dupilumab (Dupixent®): eosinofiele oesofagitis

Terugbetalingen

- abrocitinib (Cibinqo®▼): ernstige atopische dermatitis bij de volwassene
- tofacitinib siroop (Xeljanz®): polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen vanaf 2 jaar

Stopzettingen van commercialisatie

- isradipine (Lomir®)

▼: geneesmiddelen onderworpen aan aanvullende monitoring en waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking aangemoedigd wordt (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

: geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities: RMA*) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min).

contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van mei houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 28 april op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen opgenomen worden in de Weekly Folia van juni.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 26 mei aangepast.

Nieuwigheden in de eerste lijn

mometason + olopatadine (Ryaltris®)

Een **associatie van mometason en olopatadine** wordt in de handel gebracht als **neusspray (Ryaltris®, hoofdstuk 17.3.2.3.4)** met als indicatie de behandeling van matige tot ernstige klachten van **allergische rinitis** vanaf de leeftijd van 12 jaar (synthese van de SKP). Mometason is een corticosteroïd dat al als monopreparaat beschikbaar was, meer bepaald voor de behandeling van allergische rinitis. Olopatadine is een H₁-antihistaminicum dat beschikbaar was onder de vorm van oogdruppels voor de behandeling van allergische conjunctivitis.

Volgens twee in de SKP vermelde studies lijkt deze combinatie **iets werkzamer dan nasaal olopatadine alleen**, maar de **klinische relevantie** van de resultaten is **twijfelachtig**. De **resultaten versus nasaal mometason alleen** zijn **niet eenduidig**.¹⁻⁴ Het veiligheidsprofiel is dat van corticosteroïden en H₁-antihistaminica.¹

Commentaar van het BCFI

Het is **niet duidelijk** wat de **plaats is van deze eerste vaste nasale associatie** in de behandeling van allergische rinitis. Het gebruik van een vaste associatie gaat gepaard met het **risico van cumulatieve ongewenste effecten** van de twee componenten, en laat **geen afzonderlijke aanpassing van de dosering** toe. Het is veel duurder dan intranasale corticosteroïden als monopreparaten, die in deze indicatie terugbetaald worden.

Werkzaamheid

- Er werden twee gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij ongeveer 2300 volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar met seizoensgebonden allergische rinitis.

- Het primaire eindpunt was de verandering in een nasale symptoomscore van 0 tot 12 punten (*Total Nasal Symptom Score* (TNSS)). De geïncludeerde patiënten hadden een TNSS tussen 8 en 12.
- De patiënten kregen een intranasale behandeling: olopatadine + mometason, mometason, olopatadine of placebo.
- Na een behandeling van 14 dagen was de combinatie in beide studies statistisch werkzamer dan olopatadine, maar de klinische relevantie van dit verschil is twijfelachtig: gemiddeld verschil van 0,5 tot 1 punt op 12 punten.
- De resultaten versus mometason waren inconsistent: één studie toonde geen statistisch significant verschil, en de andere een statistisch significant maar waarschijnlijk niet klinisch relevant verschil van 0,5 punt.

Dosering: 2 x per dag 2 dosissen in elk neusgat

Kostprijs: € 29,99 voor 240 dosissen, niet terugbetaald op 1 mei 2023

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

Glycerolfenylbutyraat (Ravicti®)

Glycerolfenylbutyraat (Ravicti® , hoofdstuk 20.3, weesgeneesmiddel, vloeistof voor orale of gastro-enterale toediening) heeft als **indicatie** de adjuvante behandeling van **stoornissen van de ureumcyclus** (synthese van de SKP). Ureumstoornissen worden veroorzaakt door verschillende enzymtekorten die leiden tot hyperammoniëmie en ernstige neurologische stoornissen. De behandeling bestaat uit het verminderen van de eiwitinname en het elimineren van stikstof via een andere metabole weg dan de ureumcyclus. Glycerolfenylbutyraat lijkt even werkzaam te zijn als natriumfenylbutyraat (tabletten en granulaat) om het ammoniumgehalte onder controle te houden. De ongewenste effecten zijn vergelijkbaar. De vloeibare vorm zou een voordeel kunnen zijn, vooral bij zeer jonge kinderen.^{1,2}

Dosering: totale dosis aan te passen aan het lichaamsoppervlak (zie SKP), verdeeld over verschillende dosissen die voor elke maaltijd of snack moeten worden ingenomen.

Kostprijs: € 196,28, terugbetaald in a !

Nieuwigheden in de oncologie

asciminib (Scemblix®▼)

Asciminib (Scemblix® , hoofdstuk 13.2.2.2, weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis, orale toediening) is een tyrosinekinaseremmer met als indicatie de behandeling van bepaalde **chronische myeloïde leukemieën** bij volwassenen nadat andere behandelingen hebben gefaald (synthese van de SKP). De **gegevens over de werkzaamheid** van asciminib zijn **beperkt**. Een open-labelstudie toonde een grotere werkzaamheid van asciminib ten opzichte van bosutinib op de moleculaire respons na 24 weken. De **ongewenste effecten** zijn **deze van proteïnekinaseremmers**, met een **risico van ernstige ongewenste effecten** zoals pleurale effusie, infectie van de lage luchtwegen en pancreatitis.^{1,2}

Dosering: 40 mg 2x/d.

Kostprijs: € 4273, terugbetaald in a!

Nieuwe indicaties

dulaglutide (Trulicity®)

Dulaglutide (Trulicity® , hoofdstuk 5.1.6, subcutane injectie), gebruikt bij type 2-diabetes bij volwassenen, heeft een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor gebruik bij **kinderen vanaf 10 jaar**. Volgens de SKP kan het, net als bij

volwassenen, worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met andere behandelingen voor type 2-diabetes. Van de GLP-1-antagonisten waren **exenatide** (Bydureon®) en **liraglutide** (Victoza®) al **goedgekeurd vanaf deze leeftijd**. Semaglutide (Ozempic® en Rybelsus®) en lixisenatide (Luxumia®) zijn alleen goedgekeurd voor volwassenen. Deze uitbreiding van de indicatie is gebaseerd op een **kleine studie bij kinderen** van 10 tot 18 jaar, bij wie het gebruik van dulaglutide gedurende 26 weken **het HbA1c verlaagde** in vergelijking met placebo. In tegenstelling tot wat is aangetoond bij volwassenen, toonde deze studie **geen effect op het gewicht van adolescenten**. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat bij volwassenen.¹⁻³

Commentaar van het BCFI

Hoewel type 2-diabetes bij kinderen en adolescenten in Europa weinig voorkomt, neemt deze ziekte wereldwijd toe en is zij sneller evolutief dan bij volwassenen. Momenteel zijn, naast de hier genoemde GLP-1-antagonisten, alleen metformine en insuline goedgekeurd voor gebruik bij kinderen en adolescenten.^{1,2}

De mogelijke uitbreiding van het therapeutische aanbod voor deze populatie is interessant, maar er **ontbreken gegevens over de werkzaamheid en veiligheid op langere termijn** bij deze populatie, net als gegevens over de **preventie van micro- en macrovasculaire complicaties**.

Werkzaamheidsstudie

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie werd de werkzaamheid van verschillende doseringen dulaglutide bij adolescenten geëvalueerd.

- Populatie: 154 kinderen van 10-18 jaar met ongecontroleerde type 2-diabetes (HbA1c 8%) ondanks levensstijl- en dieetmaatregelen alleen of in combinatie met metformine, met of zonder basale insuline, met een BMI > percentiel 85. De meeste deelnemers gebruikten enkel metformine (63%).
- Resultaten na 26 weken op het HbA1c (primaire eindpunt)
 - Dulaglutide 0,75 mg (wekelijkse injecties) : - 0,6 %
 - Dulaglutide 1,5 mg (wekelijkse injecties) : - 0,9 %
 - Placebo : + 0,6 %
- De studie werd open-label verlengd tot 52 weken, met een algemene lichte stijging van de HbA1c-waarden, wat volgens de auteurs te wijten is aan de snel progressieve aard van type 2-diabetes bij jongeren.
- Geen statistisch significant verschil in BMI (secundair eindpunt).²

Dosering: Initiële dosis van 0,75 mg per week, eventueel te verhogen tot 1,5 mg per week na 4 weken behandeling

Kostprijs: € 103,13 voor een behandeling van een maand, terugbetaald in a !

dupilumab (Dupixent®)

Dupilumab (Dupixent®, hoofdstuk 12.3.2.2.2, subcutane injectie) heeft een **nieuwe indicatie** gekregen voor de behandeling van **eosinofiele oesofagitis** bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar (met een gewicht van ten minste 40 kg) bij wie een standaardtherapie niet werkt, slecht wordt verdragen of gecontra-indiceerd is (synthese van de SKP). Het had reeds de indicaties astma, atopische dermatitis, neuspoliepen en prurigo nodularis.

De **werkzaamheid ervan is aangetoond ten opzichte van placebo** voor het **verminderen van de histologische letsels** en van een **dysfagiescore** (primaire eindpunten), onder meer bij patiënten bij wie andere therapieën hadden gefaald, maar het **is niet rechtstreeks geëvalueerd ten opzichte van andere behandelingen** (protonpompremmers, orodispergeerbare corticosteroïden).¹⁻³

Dupilumab heeft **mogelijk ernstige ongewenste effecten** (zie hoofdstuk 12.3.2.2.2 en Folia september 2021).

Deze behandeling is **zeer duur** en wordt momenteel niet terugbetaald voor deze indicatie (situatie op 1 mei 2023).

Dosering: een subcutane injectie van 300 mg, een keer per week

Kostprijs: € 3622,69 voor een behandeling van 6 weken, niet terugbetaald op 1 mei 2023.

Terugbetalingen

Aanvraagformulieren voor terugbetaling kunnen geraadpleegd worden op de website van het BCFI door op het symbool van de terugbetalingscategorie te klikken ter hoogte van de specialiteit.

Zie Intro.2.2.16.4. voor meer info over de terugbetalingscategorieën en de gebruikte symbolen.

abrocitinib (Cibinqo®▼)

Abrocitinib wordt sinds 1 mei 2023 **terugbetaald in b !** voor de behandeling van **ernstige atopische dermatitis bij volwassenen** (zie terugbetalingsvoorwaarden). Zie Folia augustus 2022 voor meer info over de werkzaamheid en veiligheid van abrocitinib.

Kostprijs: 3723,49€ voor 3 maanden behandeling, terugbetaald in b !

tofacitinib siroop (Xeljanz®)

Tofacitinib-siroop en tofacitinib 5 mg (verpakkingen van 56, 180 et 182 tabletten) worden sinds 1 mei 2023 **terugbetaald in b !** voor de behandeling van **polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen vanaf 2 jaar** (zie terugbetalingsvoorwaarden). Het gebruik van tofacitinib is (net als de andere Januskinase-inhibitoren) onderworpen aan bijzondere maatregelen wegens een verhoogd risico van ernstige cardiovasculaire events en van maligniteiten (zie Folia december 2022).

Kostprijs: ongeveer 800€ voor 1 maand behandeling, terugbetaald in b !

Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.

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

isradipine (Lomir®)

Isradipine wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere calciumantagonisten zijn beschikbaar voor de behandeling van arteriële hypertensie. Zie Repertorium hoofdstuk 1.1. voor meer info over de aanpak van hypertensie.

Bronnen

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, voor het laatst geraadpleegd op 8 mei 2023
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, voor het laatst geraadpleegd op 8 mei 2023
- Martindale, The Complete Drug Reference, voor het laatst geraadpleegd op 8 mei 2023

Specifieke bronnen

mometason + olopatadine

1 Ryaltris®-Samenvatting van de productkenmerken

2 Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. Hampem FC et al. Allergy Asthma Proc 40:261–272, 2019; doi: 10.2500/aap.2019.40.4223

3 Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. Gross GN et al. Ann Allergy Asthma Immunol 122 (2019) 630e638. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.03.017>

4 Ryaltris. Avis de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé. Août 2022.

Glycerolfenylbutyraat

1 Phénylbutyrate de glycérol - Ravicti® et déficits de la synthèse de l'urée. Rev Prescrire 2019 ; 39 (428) : 418-419

2 Ravicti®- Samenvatting van de productkenmerken

asciminib

1 Scemblix®- Samenvatting van de productkenmerken

2 Asciminib for chronic myeloid leukaemia. First published 12 October 2022. Aust Prescr 2023;45:211-2. DOI10.18773/austprescr.2022.070

dulaglutide

1 dulaglutide_EPAR Variation_EMA 2023

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Remming van de lactatie door geneesmiddelen

In dit artikel bespreken we welke geneesmiddelen de lactatie kunnen remmen. Het gaat vooral om:

- **geneesmiddelen met dopaminerg effect** (zelfs partieel): (1) middelen met lactatieremming als indicatie in de SKP: bromocriptine en cabergoline, (2) dopamine-agonisten bij ziekte van Parkinson en *restless legs syndrome*, (3) aripiprazol.
- **geneesmiddelen met vasoconstrictorische eigenschappen**: ergotamine en methylergometrine (ook dopaminerge effecten), decongestionnerende middelen.
- mogelijk ook **diuretica, antihistaminica**.

Hormonale anticonceptiva die enkel progestagenen bevatten lijken de borstvoeding niet nefast te beïnvloeden. Voor de **oestroprogestagene anticonceptiva** zijn de gegevens minder eenduidig, maar de studies van betere kwaliteit tonen geen negatieve effecten op de lactatie.

Voor de praktijk : wanneer verminderde melkproductie wordt vermoed, is het aanbevolen om, naast de andere oorzaken, een medicamenteuze oorzaak te overwegen. Dit vermijdt vroegtijdig stoppen van de borstvoeding.

Sommige **geneesmiddelen** kunnen leiden tot een te lage melkproductie tijdens de borstvoeding. Een recent artikel in *La Revue Prescrire*¹ geeft een overzicht van de belangrijkste geneesmiddelen die de lactatie kunnen beïnvloeden.

We toetsten de informatie van *La Revue Prescrire* aan onze gebruikelijke bronnen over geneesmiddelen en borstvoeding (**Lareb, LeCrat, Briggs**) en - voor de anticonceptiva - ook aan de informatie van **FSRH**³ (*Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* van de *Royal College of the Obstetricians and Gynaecologists*, UK). De invloed van deze geneesmiddelen op de zuigeling die borstvoeding krijgt, wordt niet besproken in dit artikel.

Tijdens de zwangerschap ontwikkelt de borst zich en veranderen de epitheelcellen in kliercellen voor melkproductie. Het zuigen aan de borst zorgt ervoor dat **prolactine** en **oxytocine** vrijkomen. Prolactine is verantwoordelijk voor de melkproductie, en oxytocine voor de melkuitstoot. De borstvoeding faalt als de melkproductie ontoereikend is of het kindje slecht drinkt.

Inhibitie van lactatie door dopaminerg effect (inhibitie prolactinesecretie)

Geneesmiddelen met dopaminerg effect (zelfs partieel) remmen de lactatie door inhibitie van de secretie van prolactine.

- **De ergotderivaten bromocriptine en cabergoline**: deze middelen hebben lactatieremming als indicatie in de SKP. Deze middelen kunnen gebruikt worden wanneer lactatieremming gewenst is door de vrouw of om medische redenen, en niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende zijn (voor bromocriptine is indicatie in SKP beperkt tot vrouwen bij wie borstvoeding moet vermeden worden). Postpartum zijn bij de moeder zeer zelden ernstige cardiovasculaire, neurologische en psychiatrische ongewenste effecten gerapporteerd. Zie ook Repertorium 6.8. en Folia november 2014.
- **Dopamine-agonisten gebruikt bij ziekte van Parkinson en sommige ook bij restless-legs syndroom** bromocriptine, levodopa, pramipexol, ropinirol, rotigotine.
- **Het atypisch antipsychoticum aripiprazol**: wegens zijn partieel agonistisch effect ter hoogte van de dopaminereceptoren is met aripiprazol zowel toegenomen lactatie, als verminderde lactatie gerapporteerd.
- *La Revue Prescrire* vermeldt dat **bupropion** en **methyfenidaat**, door een dopaminerg effect, waarschijnlijk ook de borstvoeding kunnen remmen. We vonden in onze bronnen (Lareb, LeCrat, Briggs) **geen** aanwijzingen voor een dergelijk effect. Methyfenidaat is verwant met amfetamine en voor **amfetamine** stelt Lareb dat het de hoeveelheid prolactine in het bloed van de moeder verlaagt, maar dat een effect op de borstvoeding onwaarschijnlijk is indien de maximale melkproductie reeds werd bereikt.

Inhibitie van lactatie door vasoconstrictie

Geneesmiddelen met vasoconstrictorische eigenschappen remmen de lactatie. Andere mechanismen komen ook soms tussen: dopaminerg effect, vermindering van de secretie van prolactine of oxytocine.

- **De ergotderivaten ergotamine en methylergometrine**.
- **Decongestionnerende middelen (pseudo-efedrine, fenylefrine, ...)**. *La Revue Prescrire* verwijst naar een kleinschalige studie met pseudo-efedrine per os. Voor nasaal toegediende vasoconstrictoren vermelden onze bronnen niets over lactatieremming.

Nota: deze middelen zijn gecontra-indiceerd of worden afgeraden tijdens de periode van borstvoeding.

Wat met hormonale anticonceptie?

Tijdens de zwangerschap inhiberen hoge plasmaspiegels van **oestrogenen** en **progestagenen** de lactatie (inhibitie van effect van prolactine ter hoogte van de borsten). Ook oestrogenen in doses hoger dan deze gebruikt in hormonale anticonceptie verminderen bij sommige vrouwen de melkproductie in de eerste weken na de bevalling. Wat met **hormonale anticonceptiva**?

- **Oestroprogestagene anticonceptiva (oraal, vaginaal, transdermaal)** worden in de SKP's over het algemeen ontraden tijdens de periode van borstvoeding vanwege een negatief effect op de lactatie. Maar er is weinig evidentie over het effect van de oestroprogestagene anticonceptiva op de lactatie omdat de resultaten van studies niet eenduidig zijn. **De studies van betere kwaliteit tonen geen negatieve effecten op de lactatie** (duur van de borstvoeding, tijdstip van opstarten van bijkomende voeding) of op uitkomsten bij het kind (groei, gezondheid, ontwikkeling) [Cochrane-review², FSRH³]. Wel beveelt **FSRH** aan dat vrouwen die borstvoeding geven, tot 6 weken na de bevalling wachten vooraleer een oestroprogestagene anticonceptivum te starten (in verband met het risico van veneuze trombo-embolie).
- Voor **hormonale anticonceptiva die enkel progestagenen bevatten (hormoonspiraaltje, implantaat, prikpil, minipil)** melden de SKP's over het algemeen dat ze de lactatie niet beïnvloeden. **De beschikbare evidentie toont geen nefaste effecten van progestageneen-alleen anticonceptiva op de lactatie** (noch op de groei en ontwikkeling van het kind) [Cochrane-review², FSRH³]. Al zijn er enkele gevallen van lactatieremming gerapporteerd met het hormoonspiraaltje en de desogestrel-bevattende minipil.

Diverse geneesmiddelen

- **Diuretica** kunnen – door de verhoogde diurese - de lactatie onderdrukken. Lareb beveelt aan om diuretica tijdens de periode van borstvoeding zoveel mogelijk te vermijden, vooral als de borstvoeding moeilijk op gang is gekomen.
- **Antihistaminica** kunnen in theorie de prolactinespiegel verlagen en daardoor de borstvoeding remmen.
- *La Revue Prescrire* vermeldt nog een aantal andere geneesmiddelen die de lactatie zouden kunnen remmen (o.a. dinoproston, labetalol), maar we vonden in onze bronnen (Lareb, LeCrat, Briggs) **geen** aanwijzingen voor een dergelijk effect.

Specifieke bronnen

¹ Diminutions de la lactation d'origine médicamenteuse. *La Revue Prescrire* 2023;43:113-8

² Lopez_LM, Grey_TW, Stuebe_AM et al. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD003988. DOI:10.1002/14651858.CD003988.pub2.

³ FSRH Clinical Guideline: Contraception After Pregnancy (January 2017, amended October 2020) Website FSRH

Algemene bronnen

- Bijwerkingencentrum Lareb (Nederland). Geneesmiddelgebruik rondom de zwangerschap.
- Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (Frankrijk): Le CRAT
- Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Editie 12, 2022 (online, betalend)

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.

Hoofdreductie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.