

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OKTOBER 2018

**INTRO:** Deze maand in de Folia

### ARTIKELS

#### De Transparantiefiches: een update

In dit artikel worden een aantal vermeldenswaardige nieuwigheden besproken rond volgende Transparantiefiches: "dementie", "dermatomycosen", "diabetes", "fluor vaginalis", "incontinentie voor urine", "seizoensgebonden allergische rhinitis (hooikoorts)"

#### Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

Volgende onderwerpen komen in dit artikel aan bod: de duur van een antibioticabehandeling; de chinolonen; acute keelpijn; acute exacerbaties van COPD; acute otitis media bij kinderen; *community-acquired* pneumonie bij kinderen.

### RECENTE INFORMATIE: september 2018



#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- nusinersen

#### Andere wijzigingen

- valsartan

### GENEESMIDDELENBEWAKING

Gynaecomastie van medicamenteuze oorsprong

## Deze maand in de Folia

De update van de Transparantiefiches dementie, dermatomycosen, diabetes, fluor vaginalis, incontinentie voor urine en seizoensgebonden allergische rinitis (hooikoorts) in dit Folianummer toont de lezer op een overzichtelijke wijze wat er over deze topics het laatste jaar aan klinisch relevante farmacotherapeutische informatie ter beschikking kwam.

Nu het hoogseizoen van de luchtweginfecties begonnen is, moet men er zich extra bewust van zijn dat het noodzakelijk is om verstandig om te gaan met antibiotica. Deze middelen kunnen in de juiste indicatie van grote betekenis zijn maar ze kunnen allerm minst als een veredeld placebo dienstdoen. In de overgrote meerderheid van luchtweginfecties hebben ze dan ook geen plaats. In dit nummer wordt de plaatsbepaling in de eerste lijn van behandelen met antibiotica bij een aantal acute luchtweginfecties nog eens belicht.

Gynaecomastie kan naast een aantal lichamelijke symptomen ook zware psychische last veroorzaken. Het is belangrijk bij gynaecomastie ook te overwegen of er geen medicamenteuze oorzaak is en het zijn niet enkel middelen met oestrogeen effect die hierbij een rol spelen. In dit nummer komt deze problematiek aan bod.

## De Transparantiefiches: een update

### Dementie

- Een verband tussen regelmatig PPI-gebruik en **verhoogd risico van dementie**, een hypothese uit eerder epidemiologisch onderzoek, wordt door recenter onderzoek **tegengesproken**.
- Volgens een systematische review van heterogene, kleine, overwegend Chinese studies zou het **toevoegen van memantine aan donepezil** het functioneren van personen met matig tot ernstige ziekte van Alzheimer verbeteren. Of deze verbetering ook leidt tot uitstel van opname in een instelling werd niet nagegaan. Deze review overtuigt onvoldoende om de bestudeerde combinatie in de klinische praktijk aan te bevelen.
- Een observationele studie suggereert dat **behandeling van VKF met orale anticoagulantia** een preventief effect zou hebben op het ontwikkelen van dementie.

- De vaststelling in een eerdere epidemiologische studie dat regelmatig gebruik van PPI's gepaard zou gaan met een verhoogd risico van dementie<sup>1</sup>, wordt in recenter epidemiologisch onderzoek tegengesproken: in een Finse *case-control* studie was het gebruik van PPI's bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (n=70.000) vergelijkbaar met een gematchte controlegroep zonder dementie (n=280.000)<sup>2-4</sup>; in een Amerikaanse cohortstudie bij 10.500 patiënten ging gebruik van PPI zelfs gepaard met een lager risico van cognitief disfunctioneren of dementie.<sup>2-5</sup>

In deze studies werd uitgebreid gecontroleerd voor potentiële '*confounders*', wat niet het geval was in de studie die een positieve associatie vond tussen PPI-gebruik en dementie.<sup>1</sup>

- Een systematische review van 11 RCT's (n=848, studieduur 12 tot 52 weken) vond een beperkte verbetering in de cognitie (*effect size* van 0,38; 95%-BI 0,19 tot 0,56), een grote verbetering in gedrag/stemming (*effect size* van 0,88; 95%-BI 0,50 tot 1,26) en een matige verbetering in globaal functioneren (*effect size* van 0,59; 95%-BI 0,19 tot 0,98) bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer, wanneer memantine (dagelijkse dosis tussen 5 en 20 mg) toegevoegd werd aan de behandeling met donepezil. In deze review met een relatief laag aantal patiënten werd geen toename van het aantal ongewenste effecten gezien ten opzichte van monotherapie met donepezil<sup>6,7</sup>. Tekortkomingen van de review zijn de heterogeniteit en de kleine steekproefomvang van de geïncludeerde studies. De meeste studies waren uitgevoerd in China. Er waren geen aanwijzingen voor publicatiebias.

Of combinatietherapie ook de levenskwaliteit verbetert of de opname in een instelling kan uitstellen, werd niet onderzocht in deze review. In een eerder verschenen vervolgpublishatie van een studie bij thuiswonende patiënten met matig ernstige ziekte van Alzheimer<sup>8</sup> had het toevoegen van memantine aan donepezil geen effect op uitstel van opname in een instelling.

- Een grootschalige, retrospectieve cohortstudie in Zweden (n= 444.106) suggereert dat een behandeling met orale anticoagulantia van patiënten met VKF maar zonder dementie ook een preventief effect kan hebben op het ontwikkelen van dementie<sup>9-11</sup>. De incidentie van dementie onder gebruikers van orale anticoagulantia was 29% lager dan bij patiënten die geen orale anticoagulantia namen (1,14 versus 1,78 per 100 patiëntjaren). De hypothese van de auteurs is dat kleine embolen die micro-infarcten kunnen veroorzaken, uiteindelijk leiden tot cognitieve deterioratie. Zoals bij elke observationele studie is het niet mogelijk om een causaal verband aan te tonen. Conclusies trekken op basis van datamining uit grootschalige registraties die niet in functie van een onderzoek zijn opgetekend, dient steeds met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.

### Dermatomycosen

Over dit onderwerp verschenen geen gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

### Diabetes

- Observationele gegevens over het gebruik van **metformine** bij patiënten met type 2-diabetes met chronische nierinsufficiëntie of hartfalen suggereren een winst in totale mortaliteit in vergelijking met andere hypoglykemiërende behandelingen. Deze gegevens zijn ook geruststellend wat betreft de gebruiksveiligheid van metformine bij patiënten met een eGFR  $\geq 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

- Een meta-analyse suggereert een verminderde totale en cardiovasculaire mortaliteit bij diabetespatiënten die **GLP-1-analogen** en **gliflozinen** gebruiken, in vergelijking met de gebruikers van een **DPP-4-inhibitor (gliptine)** of placebo of patiënten die geen behandeling krijgen. Deze resultaten worden echter gedomineerd door gegevens uit cardiovasculaire veiligheidsstudies, die niet bedoeld zijn om formeel te concluderen dat er sprake is van een cardiovasculaire winst, en ze zijn op dit ogenblik onvoldoende overtuigend om de klinische besluitvorming te wijzigen.

- Een meta-analyse, voornamelijk van studies van lage kwaliteit, vergeleek verschillende **associaties van insuline met bepaalde orale antidiabetica** bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met insuline in monotherapie. Er zijn geen gegevens over harde eindpunten. Ten opzichte van het verder zetten van insuline in monotherapie (waarbij de dosis insuline zal moeten worden verhoogd), en voor een vergelijkbaar hypoglykemiërend effect, leidt de associatie met hypoglykemiërende sulfamiden tot meer hypoglykemie en voorkomt de associatie met metformine gewichtstoename.

- *Metformine bij diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie, hartfalen of leverinsufficiëntie* Een systematische review van observationele studies met meta-analyse<sup>12</sup> evalueerde de effecten van metformine, in vergelijking met andere hypoglykemiërende behandelingen, bij diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie, hartfalen of leverinsufficiëntie. De resultaten suggereren een vermindering van het risico van totale mortaliteit met metformine bij diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie (HR = 0,77 ; 95%-BI 0,61 tot 0,97 ; N=5 ; n=33.442) of congestief hartfalen (HR = 0,78 ; 95%-BI 0,71 tot 0,87 ; N=11 ; n=35.410). Bij diabetespatiënten met congestief hartfalen ging gebruik van metformine gepaard met een vermindering van het risico van re-hospitalisatie voor hartfalen (HR = 0,87 ; 95%-BI 0,78 tot 0,97 ; N=4 ; n=26.510). De gegevens over leverinsufficiëntie konden niet worden gecombineerd voor analyse. Deze resultaten brengen geruststellende informatie over het gebruik van deze molecule in deze patiëntencategorieën en ondersteunen de beslissing om de indicaties van metforminegebruik uit te breiden naar diabetespatiënten met een eGFR tot 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. De observationele aard van de verzamelde gegevens laat niet toe conclusies te trekken met een hoog bewijsniveau. Er blijft onduidelijkheid over de aanpassing van de dosis metformine in deze patiëntencategorieën (welke dosis en welk criterium ?) en over de situatie van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.<sup>13</sup>

- *Vergelijking tussen gliflozinen, GLP-1-analogen en gliptinen*. Een Bayesiaanse netwerkmeta-analyse<sup>14,15</sup> werd uitgevoerd om de doeltreffendheid van gliflozinen, GLP-1-analogen en gliptinen te vergelijken qua mortaliteit en cardiovasculaire eindpunten. De auteurs selecteerden 236 RCT's, waarbij 176.310 patiënten betrokken waren, die een evaluatie van 310.160 patiëntjaren mogelijk maakten. In vergelijking met de controlegroep (placebo of geen behandeling), maar ook in vergelijking met gliptinen, zijn gliflozinen en GLP-1-analogen geassocieerd aan een vermindering van het risico van totale en cardiovasculaire mortaliteit (absolute risicoreductie van ongeveer 1% met de gliflozinen en 0,5% met de GLP-1-analogen, zowel vergeleken met de controlegroep als met de gliptinen). GLP-1-analogen zijn eveneens geassocieerd aan minder hartfalen en myocardinfarct ten opzichte van de controlegroep. Ze worden echter geassocieerd aan een hoger percentage van stopzetten van de behandeling omwille van ongewenste effecten, vergeleken met gliflozinen en gliptinen. De resultaten van deze netwerkmeta-analyse dienen met de nodige kritische zin geïnterpreteerd te worden zoals hierna wordt geargumenteed. Eerst en vooral zijn de cardiovasculaire veiligheidsstudies (allemaal *non inferiority* studies die niet opgezet zijn om formeel winst aan te tonen) prominent aanwezig in de analyse, met name EMPA-REG, LEADER en CANVAS. Ook nopen de kenmerken van de in deze studies geïnccludeerde diabetespatiënten, waarvan de meeste met zeer hoog cardiovasculair risico, tot voorzichtigheid bij veralgemening naar de gehele diabetespopulatie. Ten slotte moeten de directe en indirecte vergelijkingen in netwerkmeta-analyses zorgvuldig worden geëvalueerd op mogelijke versturende factoren die het gevolg zijn van verschillen tussen patiëntengroepen uit meerdere geïnccludeerde RCT's. Deze resultaten zijn dan ook onvoldoende overtuigend om de klinische besluitvorming op dit ogenblik te wijzigen.

- *Associaties van orale antidiabetica met insuline*. Een Cochrane-meta-analyse<sup>16</sup> bestudeert de situatie van de diabetespatiënt die onvoldoende gecontroleerd was met orale antidiabetica, bij wie insuline in monotherapie werd opgestart en die op het ogenblik van inclusie in de studie onvoldoende werd gecontroleerd met insuline in monotherapie. Het voortzetten van monotherapie (met verhoogde

insulinedoses) wordt vergeleken met de associatie van insuline met een oraal antidiabeticum. De meta-analyse selecteerde 37 studies (n= 3.227) met maximale duur van 12 maanden. De geïncludeerde studies zijn meestal van lage kwaliteit. De meest frequente vergelijking gebeurt tussen insuline en de associatie van insuline met een hypoglykemiërende sulfamide. De andere vergelijkingen werden gemaakt met de associatie met metformine, pioglitazon, alfa-glucosidase-inhibitoren en gliptinen. Voor geen van deze vergelijkingen zijn er gegevens over harde eindpunten. De enige beschikbare gegevens betreffen glykemiecontrole, hypoglykemie en gewichtstoename. Toevoeging van een oraal antidiabeticum aan insuline, in vergelijking met insuline alleen, vermindert het HbA1c met ongeveer 0,4 tot 1 %, afhankelijk van de gebruikte moleculen (1% reductie met een hypoglykemiërende sulfamide, 0,9% met metformine, 0,4% met een gliptine en 0,4% met een alfa-glucosidase-inhibitor ; geen HbA1c-gegevens voor de associatie met pioglitazon). De associatie van insuline met een sulfonamide veroorzaakt meer hypoglykemie. De enige manier om gewichtstoename, veroorzaakt door het verder opdrijven van de dosis insuline, te voorkomen, is het associëren van insuline met metformine. Deze resultaten suggereren dat de associatie met metformine de meest rationele keuze is wanneer insuline in monotherapie niet meer voldoende is.

### Fluor vaginalis: dequalinium

Een non-inferioriteitsstudie geeft aan dat dequalinium onder vorm van vaginale tabletten niet inferieur is aan clindamycine onder vorm van vaginale crème ter behandeling van bacteriële vaginose. Gezien de beperkte studiegegevens met dequalinium ten opzichte van de standaardbehandeling met metronidazol of clindamycine (lokaal of oraal) is het nog niet helemaal duidelijk welke plaats dequalinium moet krijgen.

Dequalinium is een antisepticum dat onder de vorm van vaginale tabletten (10 mg) op de markt is ter behandeling van bacteriële vaginose. Het werd vergeleken met clindamycine vaginale crème (2%) in een enkelblinde non-inferioriteitsstudie (n=321)<sup>17</sup>. Conform de gebruiksrichtlijnen werd dequalinium 6 dagen toegediend (1 tablet per dag) en clindamycine 7 dagen (1 applicatie per dag). Dequalinium bleek statistisch "niet inferieur aan", d.w.z. niet minder werkzaam dan, clindamycine: 7 dagen na het beëindigen van de behandeling werd klinische genezing vastgesteld bij 81,5% van de vrouwen met dequalinium, vergeleken met 78,4% met clindamycine (absoluut verschil 3,1%; 95%-BI -7% tot +13%). Ook na 25 dagen bleek er geen verschil in werkzaamheid tussen beide behandelingen (klinische genezing 79,5% vs 77,6%). De meest voorkomende ongewenste effecten met beide behandelingen waren vaginale fluor (9,2% vs 4,6%) en vulvovaginale jeuk (4,9% vs 8,5%). Gezien de korte duur van follow-up en de beperkte blindering van deze studie zijn deze resultaten met enige voorzichtigheid te interpreteren. De plaats van dequalinium in de behandeling van bacteriële vaginose was tot nu toe beperkt aangezien het slechts weinig bestudeerd werd in deze indicatie en enkel werd vergeleken met andere antiseptica. Studies die de huidige resultaten ten opzichte van clindamycine bevestigen, of studies die dequalinium vergelijken met metronidazol ontbreken. Om de plaats van dequalinium duidelijk te kunnen bepalen is onderzoek met een langere opvolgduur nodig om de kans op herval na de behandeling beter in te schatten. Er zijn ook geen gegevens over welke behandeling een voordeel kan bieden bij vrouwen met frequente recidieven.

### Incontinentie voor urine

De risico-batenverhouding van **duloxetine** bij stress-incontinentie is negatief, volgens de resultaten van een meta-analyse van originele studiegegevens (4 RCT's, 1.913 deelnemers).

Duloxetine is een noradrenaline- en serotonineheropnameremmer die gebruikt wordt als antidepressivum en bij inspanningsincontinentie (syn. stress-incontinentie). Volgens de resultaten van een meta-analyse van originele data van een aantal studies (4 RCT's, 1.913 deelnemers)<sup>18,19</sup> is de risico-batenverhouding van duloxetine bij stress-incontinentie negatief. De onderzoekers herbekeken alle geregistreerde informatie uit de studies die duloxetine vergeleken met placebo voor deze indicatie, met bijzondere aandacht voor ongewenste effecten zoals suïcidaliteit en gewelddadigheid, of mogelijke voorlopers hiervan, met name acathisie (bewegingsdrang), activatie (een verzamelnaam voor allerlei stimulerende effecten zoals o.a. slapeloosheid, angst, agitatie), emotionele stoornissen zoals

depersonalisatie en derealisatie, of psychotische episodes zoals wanen en hallucinaties. De resultaten van de meta-analyse toonden weliswaar een (eerder klein) positief effect op het aantal incontinentie-episodes en de levenskwaliteit, waarbij na 12 weken behandeling één op de 8 behandelde patiënten een 'grote' tot 'zeer grote' verbetering ervaart (op een score-instrument). Aan de andere kant zal 1 op 7 behandelde patiënten stoppen omwille van een ongewenst effect. Ook zal 1 patiënt op 7 een of meerdere 'activatie'-symptomen ervaren. Emotionele stoornissen en psychotische symptomen waren minder frequent maar traden eveneens vaker op met duloxetine dan met placebo (per 65 behandelde patiënten ondervond 1 patiënt een emotionele stoornis; per 80 behandelde patiënten waren er bij 1 patiënt psychotische symptomen). Acathisie, suïcide en geweld werden niet geobserveerd in de studies. De resultaten van deze meta-analyse geven ons meer informatie over de frequentie van ongewenste effecten met duloxetine. De besluiten van deze meta-analyse zijn een aanvulling op de informatie in de Transparantiefiche, waarin de risico-batenverhouding van duloxetine voor stress-incontinentie reeds in vraag werd gesteld.

## Seizoensgebonden allergische rhinitis (hooikoorts)

Dagelijks de neus spoelen met een zoutoplossing zou bij patiënten met allergische rhinitis de symptomen sterk verminderen volgens de beschikbare evidentie, maar de studies zijn van lage kwaliteit.

Een *Cochrane review*<sup>20</sup> onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van fysiologische zoutoplossingen bij personen met allergische rhinitis. Dagelijks de neus spoelen met een zoutoplossing zou volgens de beschikbare evidentie (6 studies, n=407) de rhinitissymptomen sterk verminderen (SMD= 1,31, (95% BI 0,81 tot 1,84), met andere woorden een groot effect), maar de studies zijn van lage kwaliteit. Er werd geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende types zoutoplossing (hyper- of hypotonisch, toedieningsvorm, volume) in de analyse. Onderzoek over de optimale toedieningsvorm en -frequentie is nodig.

Het is onduidelijk of een fysiologische zoutoplossing meerwaarde heeft bij personen die reeds nasale corticosteroïden gebruiken; het weinige beschikbare onderzoek is van lage kwaliteit en kan geen bijkomende vermindering in rhinitissymptomen aantonen bij gecombineerd gebruik. Gezien fysiologische zoutoplossingen een veilig alternatief zijn voor intranasale corticosteroïden en antihistaminica, is grootschaliger onderzoek van goede kwaliteit wenselijk.

## Specifieke bronnen

- 1 Johnson DA. Does PPI use increase risk for dementia? NEJM Journal Watch 2016, February 24.
- 2 Brett AS. "Will My PPI Cause Dementia?". NEJM Journal Watch 2017, December 27.
- 3 Brett AS. Evidence Against an Alleged Association Between PPIs and Dementia. NEJM J Watch 2017, August 22.
- 4 Johnson DA. Proton-Pump Inhibitors and Dementia Risk: Again, Negative Findings. NEJM J Watch 2017, August 2.
- 5 Brett AS. More Data to Inform the PPI–Dementia Controversy. NEJM J Watch 2017, October 12.
- 6 Yager J. To Treat Alzheimer Disease, Two Drugs May Be Better Than One. NEJM J Watch 2017, September 13.
- 7 Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. PLoS One 2017;12:e0183586. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827830>.
- 8 Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. The Lancet Neurology 2015;14:1171-81, Dec. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26515660>.
- 9 Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. European Heart Journal 2017;ehx579-ehx, 24 October. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29077849>.
- 10 Frankema Y, Gómez AF. Minder dementie door vroegtijdig anticoagulantiegebruik bij atriumfibrilleren. Pharma Selecta 2018, maart 2018. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29077849>.
- 11 Orciari A. Oral anticoagulants tied to less dementia in patients with atrial fibrillation. Physician's First Watch 2017, October 25.
- 12 Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: A systematic review. Ann Intern Med 2017;166:191-200, Feb 7. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055049>.

- 13** Jasim S, Smith S. Review: Metformin is linked to reduced mortality in type 2 diabetes with comorbid ckd and chf. *Annals of Internal Medicine* 2017;166:JC46. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418548>.
- 14** Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1580-91. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29677303>.
- 15** Schwenk T. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists confer a survival benefit in patients with type 2 diabetes. *NEJM J Watch* 2018, May 1.
- 16** Vos RC, van Avendonk MJ, Jansen H, et al. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD006992, Sep 18. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27640062>.
- 17** Dequalinium for bacterial vaginosis. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2017;55:54-7. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495833>.
- 18** Maund E, Schow Guski L, Gotzsche PC. Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: a meta-analysis of clinical study reports. *Canadian Medical Association Journal* 2016, November 14. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28246265>.
- 19** Kermode-Scott B. Risks of duloxetine for stress incontinence outweigh benefits, say researchers. *BMJ* 2016;342:i6103, May 10. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21558364>.
- 20** Head K, Snidvongs K, Glew S, et al. Saline irrigation for allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018. url: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012597.pub2>.

## Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn

De maand oktober is het uitgelezen ogenblik om te herinneren aan het belang van het rationele gebruik van antibiotica bij (acute) luchtweginfecties. De algemene boodschappen van vorige Folia-artikels over dit onderwerp (telkens de oktobernummers) blijven van toepassing. Dit jaar wordt aandacht besteed aan de duur van een antibioticumbehandeling, aan het belang van restrictief gebruik van chinolonen, en aan recente publicaties over de plaats van antibiotica in de eerste lijn bij (1) acute keelpijn, (2) acute exacerbaties van COPD, (3) acute otitis media bij kinderen, en (4) community-acquired pneumonie bij kinderen.

### Duur van een antibioticabehandeling

Rationeel antibioticagebruik betekent ook dat de behandelingsduur zoals aanbevolen in de richtlijnen, wordt gerespecteerd. Men moet wel bewust zijn dat de optimale duur van een antibioticumkuur niet steeds gekend is [zie Folia oktober 2017]. Althans voor acute sinusitis bij volwassenen in de Verenigde Staten blijkt de voorgeschreven behandelingsduur van het antibioticum vaak langer te zijn dan wat in de richtlijnen wordt aanbevolen.<sup>1</sup>

### De chinolonen

- De terugbetalingsvoorwaarden van de chinolonen zijn recent gewijzigd. Luchtweginfecties behoren daarbij niet tot de vergoedbare indicaties, tenzij het gaat om een uitzonderlijke en dringende situatie.  
- Er was voor de chinolonen recent aandacht voor het risico van hypoglykemie en er zijn signalen van aorta-afwijkingen.

- Een rationeler gebruik van antibiotica bij luchtweginfecties is één van de pijlers van de aanpak van de resistentieproblematiek [zie Folia oktober 2016 en oktober 2017]. Steunend op de gegevens over het huidige gebruik in België van antibiotica bij luchtweginfecties betekent dit dat zowel een vermindering van het totale antibioticagebruik, als een vermindering van het gebruik van chinolonen en van amoxicilline + clavulaanzuur noodzakelijk zijn. De gewijzigde terugbetalingsvoorwaarden van de chinolonen sinds 1 mei 2018 moeten in dit kader worden gezien; luchtweginfecties behoren daarbij niet tot de vergoedbare indicaties, tenzij het gaat om een uitzonderlijke en dringende situatie [zie Folia juni 2018 en website RIZIV]. Bij luchtweginfecties (pneumonie, rhinosinusitis, exacerbaties van COPD) heeft volgens BAPCOC in de ambulante praktijk onder de chinolonen enkel moxifloxacin een plaats, en dit enkel in de zeldzame gevallen van IgE-gemedieerde penicilline-allergie [zie BAPCOC, Antibioticagids 2012 en Repertorium 11.1.5].
- De chinolonen kunnen potentieel ernstige ongewenste effecten veroorzaken (o.a. peesafwijkingen, perifere neuropathie, psychische ongewenste effecten). De Amerikaanse *Food and Drug Administration* besliste recent dat er in de SKP's van de chinolonen ook meer aandacht moet zijn voor het risico van hypoglykemie, soms gaande tot coma.<sup>2</sup> Recent is ook gesuggereerd dat chinolonen geassocieerd zouden zijn met aorta-afwijkingen (aneurysma en dissectie), maar meer gegevens zijn nodig om een causaal verband te bevestigen.<sup>3</sup>

### Antibiotica bij acute keelpijn

Zowel in de Belgische 'Richtlijn Acute Keelpijn' (2017) als in een recente aanbeveling van het *National Institute for Health and Care Excellence* (2017, NICE, Verenigd Koninkrijk) wordt benadrukt dat antibiotica bij acute keelpijn slechts een beperkte plaats hebben.

Antibiotica zijn bij acute keelpijn (faryngitis en tonsillitis) slechts zelden aangewezen omdat de te verwachten winst zeer beperkt is [Bapcoc, 2012]. Dit is ook de conclusie van twee recente richtlijnen voor de eerste lijn over acute keelpijn: (1) de Belgische 'Richtlijn Acute Keelpijn' van 2017 <sup>4</sup>(in opdracht van de 'Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn' van EBMPPracticeNet; het gaat om een herziening van



de Domus Medica-richtlijn van 1999) en (2) een aanbeveling van het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Verenigd Koninkrijk) van 2018<sup>5</sup>. We bespreken hier enkele kernboodschappen uit de Belgische 'Richtlijn Acute Keelpijn'.<sup>4</sup>

- Het beleid van acute keelpijn is in de eerste plaats gericht op het selecteren van de ernstig zieke patiënten (koorts  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  en malaise; let op de alarmsymptomen zoals stridor en ernstige slikproblemen, die onmiddellijke doorverwijzing vereisen!) en van de patiënten met risico van ernstige complicaties. Trachten een onderscheid te maken tussen virale of bacteriële acute keelpijn, of de verantwoordelijke kiem te definiëren, is slechts van secundair belang: bij hooguit 20% van de patiënten met acute keelpijn gaat het om een streptokokkeninfectie. Zelfs in dat geval treedt bij de meeste patiënten spontaan genezing op binnen de 7 dagen, en is de te verwachten winst met antibiotica zeer beperkt. De verwachtingen en bezorgdheden van de individuele patiënt zijn een belangrijk aandachtspunt, met nood voor correcte voorlichting over de keuze van de aanpak.
- In afwezigheid van ernstige algemene ziekteverschijnselen of van risicofactoren voor ernstige complicaties heeft het geen zin om antibiotica voor te schrijven. Bij ernstig zieke patiënten zonder alarmsymptomen en bij patiënten met risico van ernstige complicaties kan de huisarts overwegen een antibioticum voor te schrijven. Ook hier dient rekening te worden gehouden met de beperkte winst, met de mogelijke ongewenste effecten, het toegenomen risico van resistentie en de kostprijs. Indien antibiotica geïndiceerd zijn, wordt best gestart binnen de twee dagen na het begin van de klachten. Bij patiënten zonder duidelijke indicatie voor een antibioticum, maar die bezorgd zijn voor een mogelijk ernstig verloop, is het "uitgesteld voorschrift" een mogelijkheid [zie Folia oktober 2014 en oktober 2016]. De auteurs van de "Richtlijn acute keelpijn" stellen het nut van een uitgesteld antibioticumvoorschrift evenwel in vraag wanneer het onduidelijk is hoelang de keelpijnklachten reeds aanwezig zijn, aangezien het antibioticum dan niet meer tijdig kan gestart worden om nog een effect te bekomen.
- Voor de keuze en dosering van antibiotica worden de aanbevelingen van BAPCOC gevolgd, met penicilline V (fenoxymethylpenicilline) als eerste keuze [zie BAPCOC, Antibioticagids 2012 en Repertorium 11.1.1.1.1.]. Voor jonge kinderen is er geen bruikbare vorm van penicilline V op de markt, en de praktische modaliteiten laten niet toe een siroop magistraal te bereiden [zie Folia juni 2016]; een siroop op basis van cefadroxil, een cefalosporine van de eerste generatie, is in dit geval een goed alternatief.
- Indien de symptomen na 2 dagen niet verbeteren, en zeker indien er verslechtering optreedt (bv. nekstijfheid, rilkoorts ( $> 39^{\circ}\text{C}$ ), nachtelijk zweten, unilaterale nekzwelling), is herevaluatie aanbevolen, ook indien antibiotica waren voorgeschreven.
- Andere behandelingen:

### Antibiotica bij acute exacerbaties van COPD

Het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Verenigd Koninkrijk) herinnert eraan dat bij patiënten met een acute exacerbatie van COPD antibiotica slechts na goed afwegen moeten voorgeschreven worden. Dit komt overeen met de BAPCOC-aanbevelingen.

- Het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Verenigd Koninkrijk) herinnert eraan dat antibiotica slechts na goed afwegen moeten voorgeschreven worden bij patiënten met een acute exacerbatie van COPD.<sup>6</sup> Zeker niet alle COPD-exacerbaties worden veroorzaakt door bacteriën, en bij patiënten met weinig ernstige exacerbaties is de winst met antibiotica beperkt, en af te wegen ten opzichte van het risico van ongewenste effecten (vooral diarree) en resistentie-ontwikkeling. Bij patiënten met ernstige exacerbaties zijn antibiotica in de regel wel aangewezen.

- Deze aanbevelingen van NICE komen overeen met de BAPCOC-aanbeveling van 2009 die werd besproken in de Folia van oktober 2010: daarin werden elementen aangereikt om een onderscheid te maken tussen een (zeer) ernstige exacerbatie en een niet-ernstige exacerbatie, en was er aandacht voor de plaats en keuze van antibiotica.

- Er is sinds jaren interesse voor continue behandeling met macroliden ter preventie van exacerbaties bij patiënten met ernstig COPD. Een dergelijke behandeling is slechts uitzonderlijk te overwegen: er blijft

onduidelijkheid over de optimale dosering en behandelingsduur en over de doelgroep met de grootste winst, ongewenste effecten kunnen optreden, en het risico van ontwikkelen van bacteriële resistentie blijft een reden tot bezorgdheid [zie Folia juni 2018].

### Antibiotica bij acute otitis media bij kinderen

De in maart 2018 verschenen aanbeveling van het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Verenigd Koninkrijk) over acute otitis media bij kinderen benadrukt de zeer beperkte plaats van antibiotica. Behandeling van de pijn, en een afwachtend beleid (met aandacht voor alarmsymptomen) is bij de meeste kinderen de aangewezen optie. Antibiotica zijn slechts in specifieke situaties aangewezen. Deze aanpak komt goed overeen met de BAPCOC-aanbevelingen.

- In een in maart 2018 verschenen aanbeveling van het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Verenigd Koninkrijk) wordt de zeer beperkte plaats van antibiotica bij kinderen met acute otitis media benadrukt.<sup>7</sup> Dit komt overeen met de BAPCOC-aanbevelingen over de aanpak van acute otitis media in de eerste lijn [zie BAPCOC, Antibioticagids 2012].

- Bij de meeste kinderen volstaan behandeling van de pijn en de koorts [n.v.d.r.: met paracetamol als eerste keuze, zie Folia mei 2018] en een afwachtend beleid, met eventueel het volgen van de strategie van het uitgesteld voorschrift. In aanwezigheid van alarmsymptomen (ernstige systemische infectie, tekenen van complicaties zoals mastoïditis of meningitis) is onmiddellijke doorverwijzing vereist.

- Acute otitis media kent bij de meeste kinderen een gunstig spontaan verloop, en de winst met antibiotica in termen van pijnreductie of voorkómen van de vrij frequente complicaties (heroptreden van de infectie, gehoorverlies, trommelvliesperforatie) is beperkt. Voor de zeldzame complicaties zoals mastoïditis, meningitis en intracranieel abces, dienen heel veel kinderen te worden behandeld om met het antibioticum één extra geval te voorkomen.

Antibiotica hebben vooral effect in termen van verlichting van pijn en resolutie van koorts bij kinderen jonger dan 2 jaar met bilaterale otitis en bij kinderen met otorroe.

Er worden in de NICE-aanbeveling wel een aantal situaties gedefinieerd waarin antibiotica dadelijk aangewezen zijn zoals systemisch zeer onwel zijn of hoog risico van complicaties. BAPCOC definieert de omstandigheden waarin antibiotica (met amoxicilline als eerste keuze) in de eerste lijn dadelijk aangewezen zijn als volgt:

### Antibiotica bij *community acquired* pneumonie bij kinderen

Een artikel in *La Revue Prescrire* (juli 2018) over de aanpak in de eerste lijn van *community acquired* pneumonie bij kinderen herinnert eraan dat ambulante behandeling enkel aangewezen is bij kinderen zonder verhoogd risico van complicaties of zonder ernstig ziektebeeld. De keuze van het antibioticum in de eerste lijn is gericht op de pneumokok, die meestal gevoelig blijft voor amoxicilline. Deze aanpak is in overeenstemming met de BAPCOC-aanbevelingen.

In *La Revue Prescrire* (juli 2018)<sup>8</sup> wordt aandacht besteed aan de aanpak in de eerste lijn van *community acquired* pneumonie (CAP) bij kinderen. De diagnosestelling van CAP bij kinderen berust vooral op het klinisch beeld, en moet onderscheiden worden van bronchiolitis bij de zuigeling en van acute bronchitis bij oudere kinderen [in verband met bronchiolitis, zie Folia oktober 2016; in verband met acute bronchitis, zie Folia oktober 2017]. In de eerste lijn komt het erop aan de kinderen met CAP en met een ernstig ziektebeeld of met verhoogd risico van complicaties (bv. ernstig onderliggend lijden, zeer jonge leeftijd, onvoldoende vochtinname en braken, uitputtingsverschijnselen...) te selecteren voor directe doorverwijzing. In afwezigheid van risicofactoren of van een ernstig ziektebeeld kan het kind ambulante worden behandeld. Dit komt overeen met de BAPCOC-aanbevelingen over de aanpak van acute infecties van de lage luchtwegen bij kinderen in de eerste lijn [zie BAPCOC, Antibioticagids 2012]. De keuze van het antibioticum in de eerste lijn is gericht op de pneumokok, de meest frequente verwekker van bacteriële *community acquired* pneumonie bij kinderen in Europa. De meeste pneumokokken zijn nog steeds gevoelig voor amoxicilline, het eerstekeuzeantibioticum. In de Belgische situatie wordt door

BAPCOG (2012) een dosering voorgesteld van 75 tot 100 mg amoxicilline/kg per dag in 3 à 4 doses gedurende 5 tot 7 dagen.

## Specifieke bronnen

- 1 King LM, Sanchez GV et al. Less is more. Antibiotic therapy duration in US adults with sinusitis. *JAMA Internal Medicine* 2018;178:992-4
- 2 Fluoroquinolone antibiotics: FDA requires labeling changes due to low blood sugar levels and mental health side effect (10/07/18). Via <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm612979.htm>
- 3 Pasternak B, Inghammar M en Svanström. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018;360:k678 (doi: 10.1136/bmj.k678), met editoriaal: Juurlink DN. Fluoroquinolones and the aorta. *BMJ* 2018;360:k988 (doi: 10.1136/bmj.k988)
- 4 Odeurs P, Matthys J, De Meyere M et al. (in opdracht van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn). Richtlijn Acute Keelpijn. (Gevalideerde versie: mei 2017). Via <http://www.ebp-guidelines.be/home> (publicatiedatum: 09/10/2017) of via website Domus Medica
- 5 NICE. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline NG84 (January 2018). Via <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84> ; zie ook *BMJ* 2018;360:k418 (doi:10.1136/bmj.k418) en *BMJ* 2018;360:k1366 (doi:10.1136/bmj.k1366)
- 6 NICE. Antibiotics should be restricted for COPD. Via [https://www.nice.org.uk/news/article/antibiotics-should-be-restricted-for-copd?utm\\_medium=email&utm\\_source=nicenewsletter&utm\\_campaign=antibioticsforcopd](https://www.nice.org.uk/news/article/antibiotics-should-be-restricted-for-copd?utm_medium=email&utm_source=nicenewsletter&utm_campaign=antibioticsforcopd) (bericht van 9 juli 2018). Zie ook <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10115/consultation/html-content> en *BMJ* 2018;362:k3016 (doi:10.1136/bmj.k3016)
- 7 NICE. Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline (NG91, maart 2018). Via <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91>. Zie ook *Drug and Therapeutics Bulletin* 2018;56:63-7].
- 8 Pneumonies communautaires peu graves chez les enfants. Amoxicilline en premier choix quand un antibiotique est justifié. *La Revue Prescrire* 2018;38:518-23

## Recente informatie september 2018

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- nusinersen

#### Andere wijzigingen

- valsartan

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

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

#### nusinersen

Nusinersen (**Spinraza**® ▼; hoofdstuk 20.3) is een weesgeneesmiddel en de SKP vermeldt als indicatie de behandeling van '5q-spinale spieratrofie', een aangeboren en meestal dodelijke neuromusculaire genetische aandoening die leidt tot spierzwakte en spieratrofie. Tot op heden bestaat de behandeling uit symptoombestrijding en ondersteuning van de vitale functies (bv. ademhalingsondersteuning). Met nusinersen werd een bescheiden gunstig effect gezien op de motorische ontwikkeling op korte termijn (controle van hoofdbewegingen, rollen, zitten, kruipen, staan, lopen) in vergelijking met een sham injectie. Deze effecten werden vooral bij kinderen met spinale spieratrofie type I of II (meest ernstige types) vastgesteld. Er blijft veel onzekerheid bestaan over de werkzaamheid van nusinersen op de mortaliteit en in de preventie van ademhalingsinsufficiëntie op lange termijn, evenals de veiligheid op lange termijn. Er dient ook rekening te worden gehouden met de hoge kostprijs van de behandeling (88.298 € / flacon).<sup>1-3</sup>

#### Andere wijzigingen

#### valsartan

**Bepaalde loten van specialiteiten op basis van valsartan (en associaties)** werden in juli **teruggetrokken** uit apotheken, omwille van de aanwezigheid van de onzuiverheid NDMA (N-nitrosodimethylamine), een carcinogene stof, in de grondstof valsartan [zie bericht in de rubriek Goed om te weten van 26 juli 2018, met onder andere concrete info over welke loten het gaat]. De betekenis van de aanwezigheid van NDMA voor wat het carcinogene risico betreft, wordt momenteel onderzocht. Volgens een **preliminaire** schatting (gebaseerd op extrapolatie van het risico van kanker bij dieren) door het Europees Geneesmiddelenbureau zou er één extra geval van kanker kunnen optreden per 5.000 patiënten behandeld met een met NDMA-besmette specialiteit op basis van valsartan, dagelijks gebruikt aan een dosis van 320 mg p.d. gedurende 7 jaar, maar verder onderzoek is lopende [zie EMA-bericht van 2 augustus 2018]. Plots onderbreken van een behandeling met valsartan is formeel af te raden, zeker wanneer het gaat om een behandeling omwille van hartfalen. Bij de overstap naar een nieuwe specialiteit op basis van valsartan kan gebruikt gemaakt worden van een voorschrift op stofnaam (VOS-voorschrift) zodat een specialiteit kan afgeleverd worden die buiten de terugroep actie valt en beschikbaar is [voor de beschikbare specialiteiten, zie de BCFI-website].

#### Algemene bronnen

- Martindale, The Complete Drug Reference [elektronische versie, laatst geraadpleegd op 27/08/18]
- British National Formulary [elektronische versie, laatst geraadpleegd op 27/08/18]

#### Specifieke bronnen

- 1 Nusinersen (Spinraza) for Spinal Muscular Atrophy. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2017: 59(1517):50-2.
- 2 EMA. EPAR-assessment report Spinraza®, avril 2017:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004312/WC500229706.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf)

**3** Nusinersen (Spinraza®) et amyotrophie spinale. Des données encore trop limitées. La Revue Prescrire 2018;38:569-1-6.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Gynaecomastie van medicamenteuze oorsprong

Gynaecomastie is de overmatige ontwikkeling van de borstklieren bij de man. Gynaecomastie is vaak bilateraal, kan pijn en ongemak t.h.v. de borsten veroorzaken en kan psychisch belastend zijn. Andere problemen met de borsten bij de man (onder andere borsttumoren, die meer zeldzaam zijn en vaak unilateraal) zijn te onderscheiden van gynaecomastie.

Gynaecomastie wordt veroorzaakt door een onevenwicht tussen de oestrogene activiteit (die borstweefsel stimuleert) en de androgene activiteit (die borstweefsel remt). Bij het optreden van gynaecomastie moet een medicamenteuze oorzaak overwogen worden als één van de mogelijke oorzaken.

In een recent artikel van *La Revue Prescrire*<sup>1</sup> wordt een overzicht gegeven van de geneesmiddelen die meest frequent in verband worden gebracht met gynaecomastie. De geneesmiddelen die gynaecomastie veroorzaken zijn hoofdzakelijk middelen met een oestrogeen of een anti-androgeen effect, en middelen die hyperprolactinemie uitlokken: zie onderstaande tabel voor een niet-exhaustieve lijst. De gynaecomastie treedt meerdere weken tot maanden na starten van het verantwoordelijke geneesmiddel op, en verdwijnt meestal geleidelijk bij het stoppen ervan.

### Tabel. Geneesmiddelen die gynaecomastie kunnen veroorzaken (niet-exhaustieve lijst)<sup>1,2</sup>

- **Geneesmiddelen met oestrogeen effect**
  - Estramustine.
  - Oestrogenen toegediend via de huid (passieve overdracht van het oestrogeen via de huid): gevallen van gynaecomastie zijn gerapporteerd bij jongens van 3 tot 5 jaar na huidcontact met een persoon die een oestrogeen gebruikte in een lokale gel of spray.
- **Geneesmiddelen met anti-androgeen effect**
  - Niet-steroidale anti-androgenen gebruikt bij prostaatacarcinoom: bicalutamide, enzalutamide, flutamide (frequentie 40 tot 80%).
  - Cyproteron (waarschijnlijk minder frequent dan met flutamide).
  - Gonadoreline-analogen (o.a. gosereline) en gonadoreline-antagonisten (degarelix).
  - 5-alfa-reductase-inhibitoren: dutasteride, finasteride.
  - Kaliumsparende diuretica die inwerken via antagonisme van aldosteron: vooral spironolacton, waarschijnlijk minder frequent met eplerenon.
- **Geneesmiddelen die hyperprolactinemie uitlokken**
  - Antipsychotica.
  - Anti-emetica structureel verwant met de antipsychotica: alizapride, domperidon, metoclopramide.
- **Varia**
  - Hoge doses androgenen en anabole steroïden; gonadotropinen (o.a. choriongonadotrofine, follitropine): ten gevolge van verhoogde omzetting van androgenen in oestrogenen.
  - Antitumorale middelen (destructie van Leydig-cellen): busulfan, sorafenib, imatinib, mitotaan.
  - Isoniazide, antiretrovirale middelen (niet verder gespecificeerd).
  - Diverse geneesmiddelen waarvoor gynaecomastie is gerapporteerd, maar zeer zelden: antidepressiva zoals de tricyclische antidepressiva en mianserine, anti-epileptica zoals carbamazepine en valproïnezuur, calciumantagonisten zoals verapamil en nifedipine, clonidine, diazepam, digoxine, fosfodiësterase type 5-inhibitoren (o.a. sildenafil), xanthine-oxidase-inhibitoren (allopurinol, febuxostat).

Nota: gynaecomastie is een gekend ongewenst effect van cimetidine, dat niet meer beschikbaar is als specialiteit. Met ranitidine en PPI's zijn er anekdotische rapporten van gynaecomastie, maar het oorzakelijke verband is niet duidelijk.

### Specifieke bronnen

<sup>1</sup> Gynécomasties d'origine médicamenteuse. *La Revue Prescrire* 2018;38:265-70

2 Martindale, The Complete Drug Reference, online versie (geconsulteerd op 12/06/18).

### **Colofon**

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

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

### **Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)**

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

### **Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.