

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MEI 2020

INTRO: Deze maand in de Folia

ARTIKELS

De aanpak van droge ogen

De behandeling van droge ogen is symptomatisch. De beschikbare gegevens laten niet toe om een eerste keuze te selecteren uit de kunststranen die op de markt zijn in België.

GOED OM TE WETEN

Nieuwe dosering en indicatie voor rivaroxaban (Xarelto®): niet routinematig toevoegen aan acetylsalicylzuur voor secundaire cardiovasculaire preventie
 COVID-19: over “VirusProtect” en vitamine C, en andere misleidende informatie. Betrouwbare informatie is essentieel.

COVID-19: werkzaamheid hydroxychloroquine blijft onduidelijk. Veiligheid blijft belangrijk aandachtspunt! [update van bericht van 18/03/20:

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

COVID-19: verklaring van de International Society of Drug Bulletins: bij de urgente zoektocht naar geneesmiddelen en vaccins tegen COVID-19 mogen de principes van rationele farmacotherapie niet vergeten worden

COVID-19: website groepeert de interacties met experimenteel gebruikte geneesmiddelen bij ziekenhuispatiënten met COVID-19

COVID-19: belangrijke aandachtspunten in verband met co- medicatie bij ziekenhuispatiënten behandeld met hydroxychloroquine

COVID-19 en hydroxychloroquine: rapporten over zeer ernstige ongewenste effecten, en nog steeds geen bewijs van werkzaamheid

COVID-19: geen plaats voor azithromycine ter behandeling van COVID-19, noch in de eerste lijn noch in het ziekenhuis

COVID-19 en hydroxychloroquine: eerste gerandomiseerde studie negatief en opnieuw gegevens over het cardiale risico

COVID-19: is zink nuttig bij COVID-19 (al dan niet in combinatie met hydroxychloroquine)? Er is geen enkele klinische evidentie

Ramadan (ook tijdens de COVID-19 pandemie)

80+

Antipsychotica afbouwen bij dementie

Volgens een *Cochrane Review* is afbouw van antipsychotica bij de meeste ouderen met dementie mogelijk. Bij ouderen met ernstiger beelden is er meer kans op herval van het probleemgedrag.

AUDITORIUM

Nieuw type e-learning in het Auditorium: de FoliaQuiz

Nieuwe e-learning reeks in het Auditorium: geneesmiddelen bij ouderen

RECENTE INFORMATIE: april 2020



Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- rivaroxaban (Xarelto®)

 **Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)**

- atenolol 50 mg + nifedipine 20 mg (Tenif®)
- Tilia sylvestris (Vibtil®)
- budesonide voor nasaal gebruik (Rhinocort®)

Nieuwe indicaties

- ranibizumab (Lucentis®)
- ustekinumab (Stelara®)

Andere wijzigingen

- Tijdelijke terugtrekking van ulipristalacetaat 5 mg (Esmya®)
- Terugbetaling van geneesmiddelen tegen astma en COPD
- Extra tegemoetkoming voor anticonceptie t.e.m. 24 jaar
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

GENEESMIDDELENBEWAKING

SSRI's en SNRI's op het einde van de zwangerschap: bloedingsrisico bij de bevalling

Deze maand in de Folia

Antipsychotica worden heel vaak gebruikt voor de symptomatische behandeling van gedragsstoornissen bij ouderen met dementie. De werkzaamheid is beperkt, maar de ongewenste effecten talrijk, en stoppen van de behandeling moet regelmatig overwogen worden. In dit Folia-nummer bespreken we de modaliteiten van afbouw van antipsychotica bij mensen met dementie. Wat is het risico van herval en van ontwenningverschijnselen?

Een andere klasse van vaak gebruikte psychotrope geneesmiddelen zijn antidepressiva uit de groep van de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) of de selectieve noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's). Een van hun ongewenste effecten is een verhoogd risico van bloedingen (vooral huid, mucosa, spijsverteringsstelsel). Er is ook een verhoogd risico van bloedingen tijdens de bevalling. Het gebruik van deze antidepressiva moet daarom vermeden worden op het einde van de zwangerschap of in ieder geval bijzonder goed geëvalueerd worden bij zwangere vrouwen.

Rivaroxaban (in lage dosis) heeft in associatie met acetylsalicylzuur als nieuwe indicatie de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassenen met coronaire hartziekte of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden en een hoog risico van ischemische voorvallen. We bespreken de beperkingen van deze indicatie rekening houdend met de bloedingsrisico's.

De strijd tegen de virale COVID-19 pandemie staat op dit ogenblik bovenaan de lijst van dringende gezondheidsproblemen. Dat mag echter de nood aan rationele farmacotherapie en goed risicobeheer niet in de weg staan. In dit nummer publiceren we de "Goed om te weten"-berichten die verschenen in de periode 27 maart – 24 april. Op onze website kunt u steeds op de hoogte blijven van onze artikels over COVID-19: zie het overzicht op onze website.

De aanpak van droge ogen

Droge ogen zijn een vaak voorkomende aandoening, met meestal erg typerende symptomen. Het zoeken naar een onderliggende ziekte of een externe of medicamenteuze oorzaak is belangrijk. De behandeling is symptomatisch en de keuze van het type kunsttranen is empirisch. Het is niet mogelijk om een eerste keuze te selecteren uit de vele preparaten die op de markt zijn, omdat er geen studies bestaan van goede kwaliteit die de superioriteit vergelijken van producten onderling of versus placebo. De plaats van voedingssupplementen op basis van vetzuren is niet duidelijk. Het is belangrijk om de patiënt door te verwijzen als de behandeling niet doeltreffend is, en in geval van ernstige symptomen, roodheid van het oog of tekenen van schade aan het hoornvlies.

Inleiding

Volgens de *“Tear Film & Ocular Surface Society”* (TFOS) zijn droge ogen “een multifactoriële aandoening van het oogoppervlak, gekenmerkt door verlies van traanfilmhomeostase en oculaire symptomen, waarbij de instabiliteit en hyperosmolariteit van de traanfilm, ontsteking, laesies van het oogoppervlak en neurosensorische afwijkingen een etiologische rol spelen”.¹

De symptomen zijn over het algemeen erg typerend en vaak gaat het om beide ogen.

Oorzaken

Een onderliggende ziekte of een externe of medicamenteuze oorzaak moet overwogen worden. Droge ogen kunnen veroorzaakt worden door een verminderde traanfilmproductie of een afname van de kwaliteit van de traanfilm, waardoor het traanvocht sneller verdampt. De oorzaak is vaak multifactorieel.¹⁻⁴ Het kan te wijten zijn aan¹⁻⁵

- een oogprobleem: bv. obstructie van het traanklierkanaal, Meibom Klier Dysfunctie, involutie van de traanklier (op oudere leeftijd), onregelmatig hoornvliesoppervlak (onregelmatige verdeling van de traanfilm), ooglaserbehandeling
- externe factoren: bv. contactlenzen, droge lucht, tocht, blootstelling aan de zon zonder oogbescherming, allergie, sigarettenrook, minder knipperen als gevolg van langdurig lezen of beeldschermwerk.
- het gebruik van geneesmiddelen
- een onderliggende systemische ziekte
- een vitamine A-tekort
- hormonale veranderingen (menopauze, tekort aan androgenen).

Aanpak

De aanpak van droge ogen is complex vanwege de multifactoriële etiologie. In de eerste lijn bestaat de aanpak uit

- het voorstellen van een symptomatische behandeling van droge ogen (zie verder)
- het zoeken naar een medicamenteuze of externe oorzaak (zie hoger) en indien mogelijk behandelen
- het detecteren van een mogelijke onderliggende ziekte
- het doorverwijzen van de patiënt indien nodig.²⁻⁵

De behandeling van milde tot matige vormen van droge ogen is symptomatisch en gebeurt met lokale hydraterende middelen (kunsttranen). Het doel is om de hoeveelheid traanvocht op het oogoppervlak te vergroten of de verdamping van het traanvocht te verminderen door de lipidenlaag van de traanfilm te stabiliseren.³ De keuze van kunsttranen is empirisch, omdat er geen studies bestaan van goede kwaliteit die de superioriteit vergelijken van producten onderling of versus placebo. Er lijkt geen merkbaar verschil te zijn in hun doeltreffendheid.⁶ De verschillen in viscositeit van de druppels kunnen echter hun gebruik beïnvloeden.^{4,5}

- Bij milde tot matige symptomen beveelt het *National Institute for Care Excellence* (NICE)³ aan te starten met preparaten met een lage viscositeit (bv. op basis van hypromellose).
- Bij ondoeltreffendheid of wanneer de frequentie van toediening te hoog is, kan men producten gebruiken met een hogere viscositeit (bv. gels op basis van carbomeer) of met lipiden.
- Zalven moeten voorbehouden worden voor ernstige symptomen en worden best voor het slapengaan aangebracht.
- Gels en zalven, die een hogere viscositeit hebben dan druppels, geven meer kans op ongewenste effecten (wazig zicht, prikkende ogen).^{3,4}

Het gebruik van preparaten zonder bewaarmiddelen wordt aanbevolen in de volgende gevallen:

- als de oogdruppels meer dan 4 keer per dag aangebracht moeten worden of bij gebruik van andere oogdruppels met bewaarmiddel, teneinde de accumulatie van bewaarmiddelen, die allergeen en irriterend zijn, in het oog te vermijden.
- als de symptomen verergeren met een preparaat met een bewaarmiddel.
- bij het dragen van zachte contactlenzen⁴

Het is niet duidelijk of voedingssupplementen op basis van meervoudig onverzadigde vetzuren droge ogen kunnen verbeteren (door het lipidegehalte van de traanfilm te verhogen en de ontsteking te verminderen).^{3,4}

Het is af te raden om oogdruppels met ontstekingsremmende middelen (NSAID's of corticosteroïden) toe te dienen zonder het advies van een oftalmoloog. Hun gebruik wordt beperkt door hun ongewenste effecten.^{3,4}

Conclusie

De behandeling van milde tot matige vormen van droge ogen is hoofdzakelijk symptomatisch en bestaat uit het aanbrengen van hydraterende middelen (kunsttranen) en het vermijden van verergerende factoren. De keuze van het type kunsttranen is empirisch, omdat er geen studies bestaan van goede kwaliteit die de superioriteit vergelijken van producten onderling of versus placebo. Er moet ook rekening gehouden worden met de vaak hoge prijs van de verschillende beschikbare formuleringen en met de behendigheid van de patiënt.

Specifieke bronnen

1 Craig JP, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary, *The Ocular Surface* (2017); <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003>

2 NHG-Standaard Rode oog en oogtrauma (Standaard M57, december 2017). Via <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/het-rode-oog>.

3 JA Clayton. Drye eye. *New England Journal of Medicine*, 2018;378:2212-23. doi:10.1056/NEJMra1407936.

4 The management of dry eye. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 2016;54:9-12. doi:10.1136/dtb.2016.1.0378.

5 Droge-ogensyndroom. Buitenlandse richtlijn aangepast aan de Belgische zorgcontext. EBPracticeNet, 2019. Via <https://www.ebnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00809>

6 AD Pucker, SM Ng, JJ Nichols. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016; 2: CD009729. doi: 10.1002/14651858.CD009729.pub2.

Goed om te weten

Nieuwe dosering en indicatie voor rivaroxaban (Xarelto®): niet routinematig toevoegen aan acetylsalicylzuur voor secundaire cardiovasculaire preventie

Sinds april 2020 is rivaroxaban (Xarelto®) aan 2,5 mg in België op de markt. In associatie met acetylsalicylzuur heeft het als nieuwe indicatie: de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassenen met coronaire hartziekte of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden en een hoog risico van ischemische voorvallen. Dit is gebaseerd op de resultaten van de COMPASS-studie uit 2017.

Deze studie vergeleek een combinatiebehandeling van rivaroxaban en acetylsalicylzuur met acetylsalicylzuur in monotherapie voor secundaire cardiovasculaire preventie bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. Ze toonde een voordeel voor de combinatiebehandeling op een primair samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, acuut myocardinfarct en CVA. Ook de mortaliteit in de groep die de combinatiebehandeling kreeg, was statistisch significant lager. Dit ging evenwel gepaard met een significante toename van de incidentie van majeure bloedingen. De studie gebeurde in een sterk geselecteerde populatie.

Het BCFI ziet momenteel geen plaats voor het routinematig toevoegen van rivaroxaban aan een behandeling met acetylsalicylzuur voor secundaire cardiovasculaire preventie. De voordelen op vlak van cardiovasculaire morbiditeit worden grotendeels tenietgedaan door de toename van het bloedingsrisico en de beperkte winst op vlak van mortaliteit kan niet hard gemaakt worden door de vroegtijdige stopzetting van de studie. Bij jonge hoogrisicopatiënten is er mogelijk een beperkte plaats mits het goed afwegen van de voor- en nadelen.

Sinds april 2020 is ook in België rivaroxaban (Xarelto®) aan 2,5 mg op de markt. Deze vorm heeft andere indicaties dan de hogere doses die reeds langer beschikbaar zijn. In associatie met acetylsalicylzuur (ASA) heeft rivaroxaban 2,5 mg als nieuwe indicatie de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassenen met coronaire hartziekte of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden en een hoog risico op ischemische voorvallen (zie opmerking onderaan dit artikel voor de reeds bestaande indicatie voor rivaroxaban 2,5 mg). Deze nieuwe indicatie werd door het EMA en de FDA goedgekeurd op basis van de resultaten van de COMPASS-studie¹ uit 2017.

De COMPASS-studie

Deze grote (27.395 patiënten), gerandomiseerde, dubbelblinde, door de fabrikant van Xarelto® gesponsorde studie bij patiënten met gekende coronaire hartziekte of symptomatisch perifeer vaatlijden vergeleek ASA monotherapie (100 mg/d; de standaardbehandeling voor secundaire cardiovasculaire preventie) met de combinatie ASA (100 mg/d) + rivaroxaban (2,5 mg 2 x/d) en met rivaroxaban monotherapie (5 mg 2 x/d)¹.

De studie werd vroegtijdig stopgezet omdat bij de eerste geplande interim-analyse (na 50% van het voorziene aantal events) een statistisch significant voordeel op het primaire eindpunt voor de combinatiebehandeling ten opzichte van ASA-monotherapie werd geobserveerd. De incidentie van het primaire eindpunt (samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, acuut myocardinfarct en CVA) was statistisch significant lager in de groep die ASA + rivaroxaban kreeg dan in de groep die ASA in monotherapie kreeg (NNT: 77 na een gemiddelde follow-up van 23 maanden). Ook de mortaliteit (secundair eindpunt) was statistisch significant lager in de groep die ASA + rivaroxaban kreeg dan in de groep die enkel ASA kreeg (NNT over 23 maanden: 143). De incidentie van majeure bloedingen (fatale bloedingen, symptomatische bloedingen in kritische organen, postoperatieve bloedingen leidend tot heroperatie en bloedingen waarvoor ziekenhuisopname nodig was) nam evenwel significant toe met de combinatiebehandeling (NNH over 23 maanden: 83).

In de subgroep van 75-plussers was er geen significant verschil tussen de combinatiebehandeling en ASA-monotherapie op het primaire eindpunt, maar wel een grotere toename van het bloedingsrisico vergeleken met de jongere subgroepen. Meer dan 90% van de patiënten in de COMPASS-studie had coronaire hartziekte, slechts een kleine 10% had perifeer vaatlijden zonder coronaire hartziekte. In deze

laatste groep toonde de combinatiebehandeling geen voordeel boven ASA-monotherapie voor het primaire eindpunt.

In de groep die behandeld werd met de hogere dosis rivaroxaban (5 mg 2 x/d) in monotherapie verschilde de incidentie van het primaire eindpunt niet significant van deze in de groep die behandeld werd met ASA in monotherapie, maar was er wel een significante toename van het bloedingsrisico.

Commentaar van het BCFI

De COMPASS-studie werd uitgevoerd in een sterk geselecteerde populatie met een zeer sterk verhoogd risico van nieuwe ischemische cardiovasculaire voorvallen en de resultaten mogen dus niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar alle patiënten die ASA gebruiken voor secundaire cardiovasculaire preventie. De voordelen van de associatie ASA + rivaroxaban ten opzichte van ASA in monotherapie op vlak van cardiovasculaire morbiditeit worden grotendeels tenietgedaan door de toename van het bloedingsrisico. Het beperkte voordeel van de associatie op vlak van mortaliteit wordt door EMA als onvoldoende bewezen beschouwd. Bij vroegtijdige stopzetting van een studie op basis van interimanalyses voor het primaire eindpunt, mogen immers geen claims gemaakt worden over de secundaire eindpunten^{2,3}. Het is betreurenswaardig dat de studie vroegtijdig werd stopgezet, want dit leidt vaak tot een overschatting van het voordeel van de experimentele behandeling.

Een andere studie bij patiënten met sterk verhoogd cardiovasculair risico (patiënten met gekende coronaire aandoening én recente deterioratie van chronisch hartfalen (een populatie deels uitgesloten uit de COMPASS-studie)) kon geen voordeel aantonen van een identieke combinatiebehandeling ten opzichte van ASA-monotherapie op hetzelfde primaire samengestelde eindpunt⁴.

Ook de hoge kostprijs van rivaroxaban moet in overweging genomen worden: in de VS schat men de kost per vermeden event op 1 miljoen dollar⁵ (de kostprijs van rivaroxaban in België is evenwel slechts een vijfde van de prijs in Amerika; omgerekend naar de Belgische situatie zou dit neerkomen op 180.000 € per vermeden event).

De combinatiebehandeling wordt in de meeste kritische commentaren slechts als “te overwegen” beschouwd bij een beperkt aantal patiënten² (niet voor 75-plussers, niet voor patiënten met enkel perifeer arterieel vaatlijden, enkel bij laag bloedingsrisico) of enkel binnen de strikte inclusiecriteria van de studie^{5,6} of zelfs helemaal niet aangeraden⁷. Het BCFI ziet momenteel zeker geen plaats voor het routinematig toevoegen van rivaroxaban aan een behandeling met ASA voor secundaire cardiovasculaire preventie. Bij jonge hoogrisicopatiënten is er mogelijk een beperkte plaats mits het goed afwegen van de voor- en nadelen. Het RIZIV voorziet enkel terugbetaling (in categorie B, met a priori controle) voor patiënten met coronaire hartziekte binnen de strikte inclusiecriteria van de studie; voor patiënten met enkel perifeer arterieel vaatlijden werd de aanvraag tot terugbetaling geweigerd.

Nota bene: Reeds bestaande indicatie voor rivaroxaban 2,5 mg

In verschillende Europese landen, maar niet in België, is deze lage dosis rivaroxaban al enkele jaren geleden gecommmercialiseerd met als indicatie de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassenen na een acuut coronair syndroom met verhoogde cardiale biomarkers. Deze indicatie werd door het EMA goedgekeurd op basis van de ATLAS ACS 2-TIMI 51-studie (en staat dus al in de Europees goedgekeurde SKP), maar werd door de FDA geweigerd omwille van zware methodologische tekortkomingen aan deze studie en grote onduidelijkheden over de kosten-batenverhouding². Met de commercialisatie in België van rivaroxaban 2,5 mg, verschijnt deze indicatie eveneens in de nieuwe Belgische SKP. Voor deze patiënten (na acuut coronair syndroom), is er enkel terugbetaling indien zij voldoen aan de terugbetalingscriteria voor secundaire preventie bij coronaire hartziekte (= inclusiecriteria van de COMPASS-studie).

Specifieke bronnen

1 Eikelboom JW, Conolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118

2 Arznei-telegramm. Neue Indikation – Rivaroxaban (Xarelto) bei stabiler KHK und PAVK.A-t 2018:49:75-6.

3 EMA. Assessment report Xarelto. 26 July 2018. Via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-ii-0058-epar-assessment-report-variation_en.pdf

4 Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M et al. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *N Engl J Med* 2018;379:1332-42. doi:10.1056/NEJMoa1808848

5 Brett AS, Fleischmann KE. New indication for rivaroxaban: what are the tradeoffs *NEJM* Watch November 1, 2018. Via: <https://www.jwatch.org/na47850/2018/11/01/new-indication-rivaroxaban-what-are-tradeoffs>

6 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rivaroxaban for preventing atherothrombotic events in people with coronary or peripheral artery disease. NICE Technology appraisal guidance 607, 17 October 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta607>

7 Rédaction Prescrire. Angor stable et antithrombotique. Ajout de rivaroxaban à l'aspirine: bénéfice incertain, risques avérés. *Rev Prescr* 2018;38:771-2.

Goed om te weten

COVID-19: over “VirusProtect” en vitamine C, en andere misleidende informatie. Betrouwbare informatie is essentieel.

Tijdens deze COVID-19 pandemie verschijnen voor allerlei producten misleidende boodschappen dat ze “beschermen tegen COVID-19” of “COVID-19 kunnen genezen”. Enkele voorbeelden.

- **“VirusProtect”** is een keelspray die als medisch hulpmiddel vrij verkrijgbaar is in de apotheek. De promotie op de website van de firma is misleidend, en laat uitschijnen dat het beschermt tegen coronavirussen. Dit beschermend effect is niet door degelijk klinisch onderzoek onderbouwd, het gaat over in vitro-werkzaamheid, wat totaal niet voorspellend is voor klinische doeltreffendheid. Het middel is al helemaal niet onderzocht tegen het SARS-CoV2-virus dat verantwoordelijk is voor de COVID-19 pandemie; dit wordt slechts terloops vermeld op de website. Ook Testaankoop heeft op 23 maart over dit product bericht, en heeft een klacht ingediend bij het FAGG en de FOD Economie wegens de misleidende informatie hieromtrent.
- **Vitamine C.** Er is geen wetenschappelijk bewijs voor een gunstig effect van vitamine C bij verkoudheden en andere aandoeningen. Experimenteel worden in sommige plaatsen in de wereld zeer hoge doses vitamine C intraveneus toegediend bij ernstig zieke gehospitaliseerde COVID-19 patiënten, maar een uitspraak over de werkzaamheid is niet mogelijk.
- **Povidon-jood (jodium) als mondspoeling of om de neus te ontsmetten:** geen enkel preventief of curatief effect is bewezen, men steunt zich ook voor povidon-jood op een beperkte in vitro virusdodende werking.
- Ook **zinksupplementen** worden voorgesteld zonder enige klinische onderbouwing.

Geen van de hier boven vermelde middelen heeft dan ook een plaats bij de preventie of aanpak van COVID-19. De lijst van onterecht aangeprezen middelen is veel langer, en het is onmogelijk ze op te lijsten.

Er worden momenteel ook fraudegevallen gerapporteerd met betrekking tot online gekochte namaakgeneesmiddelen en andere illegale geneesmiddelen tegen COVID-19 [info FAGG van 25/03/20] en over beschermingsmaterialen die niet voldoen aan de nodige vereisten [zie ook info FAGG over chirurgische mondkapen van 30/03/20]. Koop geneesmiddelen en beschermingsmaterialen enkel via de betrouwbare kanalen!

Gezondheidswerkers kunnen patiënten doorverwijzen naar *factcheckers*, zoals de *factchecker* van Gezondheid en Wetenschap (Nederlandstalig), de *factchecker* van VRT (Nederlandstalig); de *factchecker* van *Le Monde* (Franstalig), de Engelstalige *factchecker* over voedingsaanbevelingen bij COVID-19 (KUL). Ook Testaankoop (<https://www.test-aankoop.be/corona>) geeft patiënteninformatie over COVID-19.

Gezondheidswerkers worden verwezen naar de website van **Sciensano**: algemene info en procedures voor huisartsen. De Procedure voor **ziekenhuizen en specialisten** “Behandeling van gehospitaliseerde patiënten” (laatste versie (Engelstalig) van 31/03/2020) geeft steeds de laatste stand van zaken over de geneesmiddelen die experimenteel gebruikt worden bij ernstig zieke, gehospitaliseerde COVID-19-patiënten. Het gaat vooral om hydroxychloroquine en chloroquine (zie ook BCFI-bericht van 18/03/2020), om de associatie lopinavir + ritonavir (zie ook BCFI-bericht van 23/03/20) en om het experimentele antivirale middel remdesivir (zeer beperkt en als *compassionate use* ter beschikking gesteld). Deze geneesmiddelen hebben geen plaats in de thuisbehandeling van COVID-19-patiënten.

Andere berichten die over COVID-19 verschenen op onze website: over NSAID's bij COVID-19 (bericht van 16/03/20, aangevuld op 20/03/20); over ACE-inhibitoren en sartanen (bericht van 20/03/20, aangevuld op 31/03/20), over azithromycine en andere antibiotica (berichten van 20/03/20 en 23/03/20), en over inhalatiecorticosteroiden en nasale corticosteroiden, vernevelaars, en immuunsuppressiva (bericht van 25/03/20).

Goed om te weten

COVID-19: werkzaamheid hydroxychloroquine blijft onduidelijk. Veiligheid blijft belangrijk aandachtspunt! [update van bericht van 18/03/20: hydroxychloroquine of chloroquine niet voorschrijven ter preventie van COVID-19, noch voor thuisbehandeling van COVID-19-patiënten]

De eerste resultaten van gerandomiseerde studies met hydroxychloroquine (Plaquenil®), uitgevoerd bij matig zieke patiënten, zijn beschikbaar, maar ze laten **nog geen uitspraak over de werkzaamheid** toe en de veiligheid blijft een belangrijk aandachtspunt.

- Een eerste Chinese studie (n=30) bij niet-ernstig zieke COVID-19 patiënten ('geen ernstige ademhalingsproblemen') vond geen verschil in tijd tot optreden van herstel [zie analyse in Vidal.fr en in *La Revue Prescrire*].
- Een tweede Chinese studie (n=62), eveneens bij niet-ernstig zieke COVID-19 patiënten (nog zuurstofsaturatie > 93%), suggereert een snellere verbetering van de hoest en koorts, zonder evolutie naar ernstige COVID-19, bij de patiënten op hydroxychloroquine. Er zijn echter belangrijke methodologische beperkingen (onder andere veranderen van de eindpunten tijdens de studie). Deze studie is op dit ogenblik enkel als *preprint* beschikbaar (nog geen *peer review*) [zie analyse in Vidal.fr en in *La Revue Prescrire*].
- In beide studies werd 400 mg hydroxychloroquine per dag gedurende 5 dagen vergeleken met gewone zorg. Ernstig zieke patiënten en patiënten met hartlijden waren uitgesloten. Er zijn weinig basisgegevens over de patiënten, o.a. met betrekking tot gelijktijdige behandelingen, wat de resultaten kan hebben vertekend.
- De vraag of behandeling met hydroxychloroquine vroeg in het ziekteproces moet worden gestart, dan wel nog zinvol kan zijn bij ernstig zieke patiënten blijft onbeantwoord.
- Op dit ogenblik is gebruik van hydroxychloroquine **enkel gewettigd in ziekenhuismilieu**, waar de werkzaamheid kan worden opgevolgd (liefst in het kader van een klinische studie) en waar ongewenste effecten snel kunnen worden gedetecteerd [zie ook Sciensano > Procedure voor **ziekenhuizen en specialisten** "Behandeling van gehospitaliseerde patiënten" (laatste versie (Engelstalig) van 31/03/2020), zie ook Achtergrond].

Er zijn **belangrijke aandachtspunten qua veiligheid** bij gebruik van hydroxychloroquine. Gevallen van cardiale toxiciteit na automedicatie met hydroxychloroquine in kader van COVID-19 werden in Frankrijk reeds vastgesteld (klik hier).

Men moet waakzaam zijn voor:

- verlenging van het QT-interval, met risico van *torsades de pointes*, zeker in aanwezigheid van risicofactoren (bv. hypokaliëmie) of bij gebruik samen met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (bv. azithromycine en andere macroliden [zie Repertorium Inl.6.2.2.]);
- risico van hypoglykemie bij combinatie met insuline en andere hypoglykemiërende middelen;
- verlagen van de convulsiedrempel.
- Voorzichtigheid is geboden bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie [zie Repertorium Inl.6.2.11.].

Ons "Goed om te weten"-bericht van 18/03/20:

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

Hydroxychloroquine en chloroquine moeten tijdens deze COVID-19 pandemie worden **voorbehouden voor behandeling van gehospitaliseerde patiënten, in het kader van verdere studies.** Daarnaast moeten

de patiënten die chronisch worden behandeld met hydroxychloroquine omwille van bv. reumatoïde artritis of systemische lupus erythematoses, verzekerd kunnen zijn van hun medicatie.

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

Achtergrond

- Chloroquine en hydroxychloroquine tonen *in vitro* een goede activiteit tegen het SARS-CoV-2-virus, maar er is op dit ogenblik geen bewijs van klinische werkzaamheid. Klinische studies zijn op dit ogenblik lopende.
- De Procedure voor huisartsen “Procedure voor patiënt met verdenking van COVID-19 infectie (versie van 17/03/2020)” [Sciensano] vermeldt: “*Schrijf symptomatische behandeling voor. **Het off-label gebruik van medicamenten of experimentele behandeling tegen COVID-19 is voorbehouden voor gehospitaliseerde patiënten.***”
- [Update van 02/04/20:] De Procedure voor ziekenhuizen en specialisten “Behandeling van gehospitaliseerde patiënten (versie (Engelstalig) van 31/03/2020)” [Sciensano] meldt hierover: “... At this moment, any of these drug candidates should ONLY be evaluated in clinical trials (see below) and ideally in a coordinated way in Belgium...” En “... Chloroquine and hydroxychloroquine inhibit replication of SARS-CoV-2 in vitro. Chloroquine inhibits the virus at concentrations (EC50 = 1.13 µM, equivalent to 360 ng/mL) that cannot be achieved in human plasma [7], but possibly in the intracellular compartment. This drug has been used for decades (at a total of 25 mg/kg within 3 days) for malaria treatment without any monitoring and side effects, including in pregnant women. However, the therapeutic window is quite narrow (cardiotoxicity/arrhythmia), requiring caution for use at higher cumulative dosages. For this reason, we strongly recommend that its use in suspected/confirmed COVID-19 be restricted to hospitalized patients. A very recent article suggests that hydroxychloroquine (drug marketed in Belgium as Plaquenil®) is more potent than chloroquine in vitro, so that lower dosages (than initially recommended) could be used [15]. It has also a better safety profile than chloroquine (larger therapeutic window). This option has been therefore preferred in this guideline since therapy will be required mostly in older patients and/or in case of severe disease. Since availability of hydroxychloroquine in sufficient quantity might become a problem, instructions for the chloroquine use will be also provided, but more caution will be required.” **[nota van de BCFI-redactie: voor chloroquine en hydroxychloroquine, rekening houden met verlenging van het QT- interval, met risico van torsades de pointes, zie Repertorium, hoofdstuk 9.2.1.]**

Goed om te weten

COVID-19: verklaring van de International Society of Drug Bulletins: bij de urgente zoektocht naar geneesmiddelen en vaccins tegen COVID-19 mogen de principes van rationele farmacotherapie niet vergeten worden

De *International Society of Drug Bulletins*, organisatie waarbij ook het BCFI is aangesloten, publiceerde op 4 april een verklaring op haar website "*COVID-19 and the quest for drugs and vaccines: Statement from the International Society of Drug Bulletins*".

ISDB bevestigt en benadrukt dat enkel degelijk gerandomiseerd onderzoek, met strikte protocols en correcte gegevensverzameling, ons uitsluitsel kan geven over de werkzaamheid van de geneesmiddelen die nu experimenteel worden gebruikt bij COVID-19, en de veiligheid moet continu opgevolgd worden. Bij de urgente zoektocht naar geneesmiddelen en vaccins tegen COVID-19 mogen de principes van rationele farmacotherapie niet vergeten worden.

In crisissituaties kunnen geneesmiddelen experimenteel worden gebruikt louter op theoretische basis of op basis van in vitro-onderzoek of van dierstudies, maar dan enkel in het kader van goed opgezette studies. Gerandomiseerde studies zijn nodig vooraleer deze geneesmiddelen op grotere schaal kunnen worden ingezet.

Goed om te weten

COVID-19: website groepeert de interacties met experimenteel gebruikte geneesmiddelen bij ziekenhuispatiënten met COVID- 19

De website <https://www.covid19-druginteractions.org/> groepeert alle mogelijke interacties met experimenteel gebruikte geneesmiddelen bij ziekenhuispatiënten met COVID-19. Veel vermelde interacties zijn echter gebaseerd op theoretische of *in vitro* gegevens.

Goed om te weten

COVID-19: belangrijke aandachtspunten in verband met co- medicatie bij ziekenhuispatiënten behandeld met hydroxychloroquine

In ons Goed om te weten-bericht van 18/03/20, met update op 03/04/20 werden reeds een aantal belangrijke aandachtspunten bij gebruik van hydroxychloroquine (HCQ) gesignaleerd. Het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [2020;164: 16-21] brengt nog enkele belangrijke aandachtspunten in verband met co-medicatie bij patiënten die in deze COVID-19 pandemie HCQ krijgen.

- Pas op bij associëren van HCQ met andere QT-verlengende medicatie (zie Repertorium, Inl.6.2.2.).
- Antacida verminderen de resorptie van HCQ, eventueel overschakelen naar een PPI.
- Pioglitazon, gliflozinen en hypoglykemiërende sulfamiden kunnen in associatie met HCQ hypoglykemie veroorzaken. Algemeen wordt bij ernstig zieke diabetespatiënten met COVID-19 beter intermitterend insuline gegeven om de gewenste glucosespiegel te bereiken.
- Van de DOAC's en digoxine kunnen de plasmaconcentraties stijgen bij associëren met HCQ die *in vitro* een inhibitor is van P-glycoproteïne (P-gp). Voorzichtigheid is aanbevolen bij gelijktijdige behandeling met alle geneesmiddelen die substraat zijn van P-gp, in het bijzonder deze met een nauwe therapeutisch-toxische marge, zoals de DOAC's en digoxine [zie ook Tabel Id in het Repertorium].
- Immunosuppressiva combineren met HCQ kan extra risico's geven. HCQ kan de plasmaconcentraties verhogen van ciclosporine, tacrolimus en sirolimus (alle drie substraat van P-gp) en de hematologische toxiciteit verhogen van azathioprine of adalimumab.

Goed om te weten

COVID-19 en hydroxychloroquine: rapporten over zeer ernstige ongewenste effecten, en nog steeds geen bewijs van werkzaamheid

Rapporten over zeer ernstige ongewenste effecten

ANSM en FAGG signaleren ernstige ongewenste effecten met hydroxychloroquine (HCQ) gebruikt in kader van COVID-19.

- Het Franse Geneesmiddelenagentschap ANSM bericht over **43 gevallen van cardiale ongewenste effecten** met HCQ, in monotherapie of in associatie (o.a. met azithromycine): 7 gevallen van plotse dood (waarvan 3 patiënten overleefden na defibrillatie), een tiental gevallen van hartritmestoornissen of suggestieve cardiale symptomen zoals syncope, en verder hartgeleidingsstoornissen zoals verlenging van het QT-interval, met gunstig verloop na stoppen van de behandeling. Zo goed als alle gevallen werden gemeld vanuit de ziekenhuizen.
- Het Belgische geneesmiddelenagentschap FAGG bericht over **een geval van hemolyse** tijdens behandeling met HCQ bij een gehospitaliseerde patiënt waarvan na testen bleek dat hij deficiënt was aan glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD). Voor HCQ wordt met name bij de patiënten met uitgesproken G6PD-deficiëntie voorzichtigheid aanbevolen. De incidentie van G6PD-deficiëntie is vooral hoog bij mensen afkomstig uit sub-Saharisch Afrika (8%, variërend van 3 tot 23%), terwijl de incidentie veel lager is onder de oorspronkelijke bevolking van de Noord-Europese landen (0,1%) [zie Repertorium, Inl.6.2.11.].

Het gaat hier over spontane meldingen van ongewenste effecten, met hun gekende beperkingen waardoor de causaliteit niet valt te beoordelen en waardoor er zo goed als zeker onderrapportering is. Deze signalen versterken de waarschuwingen bij gebruik van HCQ in kader van COVID-19: zie onze “Goed om te weten”-berichten “Belangrijke aandachtspunten in verband met co-medicatie bij ziekenhuispatiënten behandeld met hydroxychloroquine” (07/04/20) en “Werkzaamheid hydroxychloroquine blijft onduidelijk. Veiligheid blijft belangrijk aandachtspunt!” (03/04/20).

Een belangrijk aandachtspunt bij gebruik van HCQ is zijn zeer trage eliminatie uit het lichaam

(halfwaardetijd gaande tot 14 dagen volgens de SKP van Plaquenil®, tot zelfs 2 maanden volgens andere bronnen). In ieder geval moet de patiënt nog meerdere weken na stoppen van de behandeling worden opgevolgd, onder andere in verband met cardiale toxiciteit (risico van QT-verlenging en *torsades de pointes*, let op bij patiënten met risicofactoren (zie Repertorium, Inl.6.2.2.)). Interacties kunnen tot meerdere weken na stoppen van HCQ optreden. Voorzichtigheid is vooral geboden met andere QT-verlengende medicatie (zoals azithromycine) en bepaalde antidiabetica. Ook kan dosisaanpassing noodzakelijk zijn van substraten van P-gp met nauwe therapeutisch toxische marge (o.a. DOAC's, digoxine, ciclosporine, tacrolimus en sirolimus), vooral bij starten en bij stoppen van HCQ (*in vitro* inhibitor van P-gp).

Nog steeds geen bewijs van werkzaamheid van HCQ

De werkzaamheid van HCQ bij COVID-19 is nog steeds **niet** onderbouwd door gecontroleerd onderzoek. Er zijn enkel niet-gecontroleerde gegevens: een nieuwe studie¹ – van dezelfde Franse onderzoeksgroep (Gautret et al.) als de eerste pilootstudie² (met discussie in Minerva) – beschrijft een grotere cohort (zonder controlegroep), met goede resultaten. Andere onderzoekers³ probeerden de resultaten van de eerste studie van Gautret et al. met HCQ en azithromycine te dupliceren (eveneens niet-gecontroleerd), maar rapporteren zeer teleurstellende resultaten. En in NEJM Journal Watch (15/04/20) wordt verwezen naar een analyse van medische dossiers van COVID-19 patiënten met nood voor zuurstoftoediening, waarbij geen verschil werd gezien in de incidentie van opname in een intensieve zorgen-afdeling of van overlijden tussen de patiënten die HCQ hadden gekregen (n=84) en de patiënten die geen HCQ hadden gekregen (n=97). Verschillende gecontroleerde onderzoeken zijn wereldwijd gestart. **De aanbeveling blijft daarom dat in kader van COVID-19 HCQ op dit ogenblik enkel mag gestart worden in**

ziekenhuismilieu, onder de voorwaarden beschreven door Sciensano (zie Procedure voor ziekenhuizen en specialisten “Behandeling van gehospitaliseerde patiënten (meest recente versie (Engelstalig) van 07/04/2020)” [Sciensano].

De noodzaak en het belang van gecontroleerd onderzoek wordt sterk benadrukt in een editoriaal in de NEJM⁴, waar gewezen wordt op de mogelijke risico's van een gebrek aan dergelijk onderzoek en op de precedentes van teleurstellende resultaten met andere, eveneens onvoldoende onderbouwde behandelingen in kader van H1N1Influenza.

Specifieke bronnen

1. Gautret P, Lagier JC et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Medicine and Infectious disease*, online 11/04/20 (<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>)
2. Gautret P, Lagier JC et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20 (doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949) , met discussie in *Minerva (Bondige bespreking, april 2020)*
3. Molina JM, Delaugerre C et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Médecine et maladies infectieuses*, online 30/03/20 (<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>)
4. Rome BN en Avorn J. Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic. *NEJM* April 14 2020 (doi: 10.1056/NEJMp2009457)

Goed om te weten

COVID-19: geen plaats voor azithromycine ter behandeling van COVID-19, noch in de eerste lijn noch in het ziekenhuis

De BCFI-redactie blijft de vraag ontvangen of er een plaats is voor azithromycine in de behandeling van COVID-19. **Het antwoord is duidelijk negatief: azithromycine heeft geen bewezen werkzaamheid bij COVID-19, en bij associëren met hydroxychloroquine en andere QT-verlengende medicatie vergroot het risico van QT-verlenging en torsades de pointes** [zie ook onze Goed om te weten-berichten over COVID-19 en hydroxychloroquine van 18 maart (update 03/04/20) en van 07/04/20].

Sciensano meldt in zijn Procedure voor ziekenhuizen en specialisten “Behandeling van gehospitaliseerde patiënten (meest recente versie (Engelstalig) van 07/04/2020)” : *“NB: there is no sufficient evidence about activity of azithromycin and therefore no reason to associate this antibiotic to the hydroxychloroquine treatment at this moment.”*.

Er is dus geen plaats voor azithromycine bij COVID-19, noch in de eerste lijn, noch in het ziekenhuis. Rekening houdend met een mild verloop van de ziekte bij >80% van de besmette personen, zijn klinische indrukken van een gunstig effect van een geneesmiddel echt te onbetrouwbaar om door te wegen in de plaatsbepaling ervan.

Eerder verschenen “Goed om te weten”-berichten over azithromycine: “Geen azithromycine voorschrijven voor thuisbehandeling van COVID-19-patiënten” (20/03/20) en “BAPCOC: geen plaats voor antibiotica bij thuis behandelde COVID-19 patiënten; bij vermoeden van bacteriële pneumonie: amoxicilline of amoxiclav” (23/03/20).

Goed om te weten

COVID-19 en hydroxychloroquine: eerste gerandomiseerde studie negatief en opnieuw gegevens over het cardiale risico

Eerste gerandomiseerde studie met HCQ is negatief

We berichtten in onze GOW van 16/04/20 reeds over de resultaten van enkele niet-gerandomiseerde studies met hydroxychloroquine (HCQ). Hier gaat het om een eerste gerandomiseerde studie, uitgevoerd in China bij 150 gehospitaliseerde patiënten met milde of matig ernstige COVID-19 (slechts 2 patiënten hadden “ernstige” COVID-19).¹ **Toevoegen van HCQ aan de “standaardzorg” was niet werkzamer dan “standaardzorg” alleen in termen van virusklaring na 28 dagen (primair eindpunt, gemeten met RT-PCR-test): 85% (HCQ-groep) vs 81% (controlegroep). Ongewenste effecten (vooral diarree) waren frequenter in de HCQ-groep (30% vs 9%).** Het effect op het primair eindpunt was onafhankelijk van het tijdstip van starten van HCQ (≤ 7 dagen na het optreden van de eerste symptomen of > 7 dagen erna) of van behandeling met antivirale middelen. HCQ had globaal gezien geen effect op de symptomen na 28 dagen (secundair eindpunt). Een gunstig effect op de symptomen in een subgroep van patiënten werd gemeld, maar dergelijke subgroepenanalyse van een secundair eindpunt laat geen conclusies toe. De dosering HCQ was hoog: 1,2 g p.d. de eerste drie dagen, gevolgd door 800 mg p.d., met een totale behandelingsduur van 2 weken (patiënten met milde COVID-19) of 3 weken (patiënten met ernstiger COVID-19). Meerdere patiënten namen als deel van de “standaardzorg” andere, experimentele geneesmiddelen (bv. lopinavir + ritonavir), maar details daarover ontbreken in publicatie. Deze studie laat nog vele vragen onbeantwoord (bv. is er effect van HCQ op klinische eindpunten zoals progressie naar ernstige COVID-19 of mortaliteit?). In commentaren op deze studie vragen sommigen zich af of zink niet moest worden geassocieerd met HCQ? Zie daaromtrent het “Goed om te weten”-bericht over zink van 23/04/2020.

Twee studies met verontrustende gegevens over QT-verlenging

We berichtten in onze GOW van 16/04/20 reeds over de cardiale risico's van HCQ. **Nu berichten we over twee niet-gerandomiseerde studies^{2,3} bij COVID-19-patiënten met verontrustende gegevens over het effect van HCQ en van HCQ + azithromycine op het QT-interval.**

- In de studie² waarnaar we verwezen in onze GOW van 16 april (referentie *NEJM J Watch* 15/04/20) werd bij de 84 patiënten behandeld met HCQ een ECG genomen bij opname en na 3 à 5 dagen. Bij 8 patiënten werd HCQ gestopt omwille van verlenging van het QT-interval: bij 7 patiënten verlengde het QTc met meer dan 60 msec (1 patiënt had een QTc > 500 msec). Er werden geen *torsades de pointes* vastgesteld. Eén patiënt ontwikkelde 2 dagen na starten van HCQ een eerstegraads atrioventriculair blok.
- In een cohort van 84 patiënten behandeld met de combinatie HCQ + azithromycine³ trad bij 11% van de patiënten een QTc op van > 500 msec (gemeten gemiddeld 3,5 dagen na starten van HCQ). Er werden geen *torsades de pointes* vastgesteld. Ontwikkelen van acuut nierfalen was voorspellend voor het optreden van een QTc van > 500 msec. De basiswaarde van QTc (dus waarde voor de start van HCQ + azithromycine) was merkwaardig genoeg - en zeker op te volgen - niet voorspellend.
- Men neemt aan dat er een significant risico van *torsades de pointes* bestaat wanneer het QTc-interval > 500 msec. bedraagt, alhoewel er geen grenswaarde voor het QTc-interval bestaat waaronder er geen risico is [zie ook Repertorium Inl.6.2.2. en Folia november 2012].

Conclusie

De aanbeveling blijft dat in kader van COVID-19 er op dit ogenblik enkel plaats is voor HCQ in ziekenhuismilieu, onder de voorwaarden beschreven door Sciensano (zie Procedure voor ziekenhuizen en specialisten “Behandeling van gehospitaliseerde patiënten (meest recente versie (Engelstalig) van 07/04/2020)” [Sciensano]. Voor azithromycine is er geen plaats bij COVID-19, noch in de eerste lijn, noch in het ziekenhuis buiten onderzoeksdoeleinden [zie ook GOW 16/04/20].

Specifieke bronnen

- 1. Tang W, Cao Z et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. doi:** <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>. **Via** <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1> (nog geen peer-review of publicatie in tijdschrift). **Zie ook discussie in** *La Revue Prescrire*.
- 2. Mahevas M, Tran V-T et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. doi:** <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>. **Via** <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1> (nog geen peer-review of publicatie in tijdschrift).
- 3. Chorin E, Dai M et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin (nog geen peer-review of publicatie in tijdschrift). doi:** <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>. **Via** <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1>. **Zie ook discussie in** *La Revue Prescrire*.

Goed om te weten

COVID-19: is zink nuttig bij COVID-19 (al dan niet in combinatie met hydroxychloroquine)? Er is geen enkele klinische evidentie

Op heel wat sites wordt verwezen naar een mogelijk gunstig effect van zink op COVID-19. Waarop is dit gebaseerd?

- Sommige studies suggereren een beperkt effect van zink op de symptomen van banale verkoudheid die onder andere door coronavirussen veroorzaakt wordt. In de Folia van oktober 2011 en oktober 2012 was onze conclusie daarover dat zink mogelijk de duur en de ernst van de symptomen van banale verkoudheid vermindert, maar dat de studies te heterogeen zijn om een aanbeveling te formuleren. Deze conclusie was gebaseerd op een *Cochrane review* die in 2015 teruggetrokken werd omwille van problemen met de gegevensverwerking, en op een meta-analyse in CMAJ (2012). Een recente studie (gerandomiseerd en dubbelblind, zie BMJ Open) toont geen winst van zink op de symptomen van banale verkoudheid. Conclusies blijven dus onmogelijk en extrapolatie naar COVID-19 ziektebeelden is dus totaal hypothetisch.
- *In vitro* gegevens suggereren dat zink de replicatie van een ander coronavirus (SARS-CoV, verantwoordelijk voor SARS) zou kunnen inhiberen (Plos Pathogens, 2010). Zoals ook andere onderzoekers benadrukken, biedt *in vitro* activiteit geen enkele garantie voor *in vivo* activiteit (wat is de bereikte dosis *in vivo*?, is het effect tijdelijk of aanhoudend?, zijn er *in vivo* inhiberende mechanismen? ...).
- **Ook is er veel aandacht voor het combineren van zink met hydroxychloroquine (HCQ). *In vitro* gegevens suggereren dat HCQ een zink-ionofoor is** (Plos One 2014), m.a.w. het zou het transport van zink in de cel vergemakkelijken. Sommigen suggereren dan ook dat HCQ samen met zink moet worden genomen bij COVID-19 patiënten [zie onze GOW van 22/04/20]. Het gaat hier om een louter theoretisch / *in vitro* concept, en er is ook hier geen enkel klinisch bewijs dat deze combinatie werkzaam is bij COVID-19.

Conclusie

Er is op dit ogenblik geen enkele klinische onderbouwing over een effect van zink, alleen of in combinatie met HCQ, bij SARS-CoV2 (verantwoordelijk voor COVID-19). Eventuele *in vitro* effecten op andere virussen kunnen niet geëxtrapoleerd worden naar *in vivo* effecten en zeker niet naar effecten op het SARS-CoV2-virus.

In verband met de huidige onderbouwing van HCQ bij COVID-19, zie onze GOW van 22/04/20.

Goed om te weten

Ramadan (ook tijdens de COVID-19 pandemie)

Op 24 april 2020 start de jaarlijkse ramadan, voor moslims een maand van vasten van zonsopgang tot zonsondergang. Hoewel vrijgesteld van vasten, zullen zieke personen uit geloofsovertuiging er toch vaak voor kiezen om te vasten. Het vasten kan problemen stellen bij personen die geneesmiddelen nemen met een nauwe therapeutisch-toxische marge of geneesmiddelen die meerdere malen daags moeten genomen worden, en bij diabetespatiënten. Het kan nodig zijn om vóór de start van de ramadan de posologieschema's te herbekijken en aan te passen. We verwijzen naar enkele nuttige bronnen:

- In verband met ramadan en diabetes: zie Folia april 2016 en website Nederlandse diabetes federatie, met onder andere "Adviezen voor behandelaars" (editie 2020) en "Medicatiekaart" (editie 2020).
- Andere Folia-artikels over ramadan: Folia september 2006, juli 2008 en juli 2009.
- Ramadan en COVID-19: "Richtlijnen ramadan in tijden van corona" (<https://netwerkislamexperten.be/2020/04/richtlijnen-ramadan-in-tijden-van-corona/>) en <https://www.embnet.be/nl/een-maand-van-ramadan-het-teken-van-wijsheid-geduld-en-solidariteit> (bericht 15 april).

Antipsychotica afbouwen bij dementie

Probleemgedrag, zoals roepen, onrustig zijn of geagiteerd reageren, komt veel voor bij mensen met dementie. *Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)* is een veel gebruikte term hiervoor.

Antipsychotica worden regelmatig gebruikt om probleemgedrag te behandelen. De werkzaamheid van antipsychotica in deze indicatie is echter beperkt en ze kunnen gepaard gaan met verschillende ongewenste effecten, zoals extrapiramidale symptomen, metabole en cognitieve stoornissen en een verhoogd risico van CVA en overlijden.

Richtlijnen over dementie bevelen aan om de behandeling met antipsychotica bij gedragsproblemen zo kort mogelijk te houden en te stoppen na maximum 3 maanden.

Een *Cochrane Review* onderzoekt wat de slaagkans is bij het afbouwen van antipsychotica bij ouderen met dementie. De *Cochrane Review* besluit dat het afbouwen van antipsychotica bij de meeste ouderen met dementie veilig kan gebeuren zonder verergering van BPSD. Bij ouderen met ernstiger problemen is er waarschijnlijk meer kans op herval.

Afbouwen over enkele weken is te verkiezen. Het stappenplan "Deprescribing" van het Formularium Ouderenzorg kan dienen als leidraad.

Gedragsstoornissen of BPSD komen vaak voor bij ouderen met dementie. Er is weinig evidentie voor de werkzaamheid van antipsychotica bij BPSD, hoewel ze vaak gebruikt worden voor die indicatie. Volgens een prevalentiestudie in Belgische woonzorgcentra (WZC)¹ neemt één op drie bewoners antipsychotica, met als voornaamste indicatie agressie bij dementie.

Antipsychotica geven vaak extrapiramidale, metabole en cognitieve bijwerkingen en een verhoogd risico van ernstige ongewenste effecten zoals CVA en mortaliteit.

Een *Cochrane Review*^{2,3} (10 RCT's, 632 patiënten) onderzoekt de werkzaamheid en veiligheid van het afbouwen van antipsychotica bij ouderen (65+) met dementie. De opvolgingsduur in de afbouwstudies varieert tussen 4 weken en 12 maanden. Zowel abrupt stoppen als geleidelijk afbouwen van antipsychotica is onderzocht. Primaire eindpunten van de *Cochrane Review* zijn: het aantal patiënten die de studie voltooien zonder verergering of herval van BPSD, ernst van de BPSD, onttrekkingsverschijnselen en ongewenste effecten.

Werkzaamheid

Omdat geen enkele studie vermeldt hoeveel patiënten de studie voltooien zonder verergering of herval van BPSD, vergelijken de auteurs het aantal patiënten dat de studie vroegtijdig verlaat in de gestopte groep en in de groep die zijn antipsychotica verderzet. Er is meestal weinig of geen verschil in herval tussen beide groepen (gegevens beschikbaar in 7 studies, 446 patiënten). Twee studies vinden wél meer herval in de interventiegroep (stoppen met antipsychotica) dan in de controlegroep (antipsychotica voortzetten):

- In de eerste studie⁴ verlaten meer deelnemers van de interventiegroep de studie omdat de symptomen opnieuw verslechteren (toename van de *Neuropsychiatric Inventory* of NPI-score na 4 en 8 maanden follow-up). Een mogelijke reden is de patiëntselectie: er werden alleen patiënten met agitatie of agressie geïnccludeerd die voordien een gunstige reactie hadden vertoond op antipsychotica.
- In de tweede studie⁵ vertoont een subgroep met meer uitgesproken BPSD (NPI > 14) bij de start meer herval van de symptomen na de afbouw.

Twee studies (265 patiënten, studieduur 3 maanden) kunnen gepoold worden voor het primair eindpunt BPSD (gemeten met de NPI-score). Er is geen significant verschil tussen de groep die stopt en de groep die verder antipsychotica neemt.

Veiligheid

Hoewel het melden van ongewenste effecten niet in alle studies even systematisch gebeurde, lijken de beschikbare gegevens geruiststellend. Geen enkele studie rapporteert onttrekkingsverschijnselen tijdens de afbouw van antipsychotica.

Commentaar van het BCFI

Er is slechts beperkte evidentie voor het nut van antipsychotica bij BPSD. Een groter risico van ongewenste effecten en mortaliteit moet afgewogen worden tegen een mogelijk gunstig effect van antipsychotica op het probleemgedrag. De *Cochrane Review* besluit dat het afbouwen van antipsychotica bij de meeste ouderen met dementie veilig kan gebeuren zonder verergering van BPSD. Bij patiënten met ernstiger beelden is er waarschijnlijk grotere kans op herval. Het is niet duidelijk of antipsychotica best abrupt of langzaam worden afgebouwd. Veiligheidshalve wordt geadviseerd om af te bouwen over enkele weken, waarbij het stappenplan “Deprescribing” zoals voorgesteld in het Formularium Ouderenzorg een leidraad kan zijn.

Acties zijn nodig op verschillende domeinen (o.a. niet-farmacologisch) om het langdurig gebruik van antipsychotica bij ouderen met dementie te verminderen. Het stappenplan “Probleemgedrag” uit het formularium Ouderenzorg kan hierbij behulpzaam zijn, evenals de e-learning van het BCFI en het draaiboek “Psychofarmaca in woonzorgcentra, Samen op weg naar minder” van de VAD.

Specifieke bronnen

- 1 Azermai M, Elseviers M, Petrovic M, et al. Geriatric drug utilisation of psychotropics in Belgian nursing homes. *Human Psychopharmacology* 2011;26:12-20.
- 2 Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, De Sutter AIM, Vander Stichele R, Declercq T, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD007726. DOI: 10.1002/14651858.CD007726.pub3
- 3 Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML et al. Discontinuation of long-term antipsychotic drug use for behavioral and psychological symptoms in older adults aged 65 years and older with dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:1009-14.
- 4 Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D, et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2012;367:1497-507.
- 5 Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2009;8:151-7.

Nieuw type e-learning in het Auditorium: de FoliaQuiz

Op het BCFI e-learningplatform Auditorium kan je vanaf nu ook je kennis over de Folia versterken: na het lezen van specifieke artikels uit de Folia kan je aan de hand van een quiz je kennis testen. Deze e-learnings zijn gratis. Als je slaagt verwerf je accreditering als arts of apotheker. Na een eenmalige registratie heb je toegang tot alle modules.

We zullen meerdere keren per jaar een nieuwe FoliaQuiz publiceren.

De eerste FoliaQuiz is gebaseerd op het artikel 'Het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden: een stand van zaken' uit de Folia van december 2019. Totale duur: 30 minuten. Accreditering is in aanvraag voor artsen en goedgekeurd voor officina-apothekers.

Nieuwe e-learning reeks in het Auditorium: geneesmiddelen bij ouderen

Vanaf 11 mei verschijnen 3 nieuwe e-learnings over geneesmiddelen bij ouderen in ons e-learning platform Auditorium.

Deze e-learnings zijn gratis. Na een eenmalige registratie heb je toegang tot alle modules. Accreditering is goedgekeurd voor officina-apothekers en in aanvraag voor artsen.

Het betreft de volgende modules:

- **Medicatiezicht (XL-module: 1 uur)**

Het is niet uitzonderlijk dat een oudere patiënt 10 of meer geneesmiddelen neemt. We vragen ons allemaal wel eens af of dat wel nuttig en veilig is. Zouden we soms beter een geneesmiddel stoppen, vervangen door een ander, of verminderen van dosis? Of zijn we misschien juist een belangrijk geneesmiddel vergeten? Met een medicatiezicht kan je dit gestructureerd nagaan.

- Ontdek de verschillende stappen van een medicatiezicht: patiënteninterview – medicatie-analyse – interdisciplinair overleg – planning en opvolging. Oefen aan de hand van casussen.
- Nuttige links en downloads zijn beschikbaar om in de praktijk zelf aan de slag te gaan.

- **Deprescribing (30 minuten)**

Bij het ouder worden leveren sommige geneesmiddelen meer nadelen op dan voordelen. Hoe herken je deze geneesmiddelen? En hoe kan je ze veilig stoppen of afbouwen?

- Ga aan de slag met casussen waarin verschillende geneesmiddelen worden afgebouwd. Dit wordt aangevuld met algemene principes van deprescribing en tips voor de praktijk.
- Nuttige links en downloads zijn beschikbaar om in de praktijk zelf aan de slag te gaan.

- **Goed gebruik van geneesmiddelen bij ouderen (XL-module: 1 uur)**

Ouderen zijn gevoeliger voor ongewenste effecten. Ze lopen ook risico op andere medicatiegerelateerde problemen zoals doseringsfouten en problemen met gebruik. Ontdek in deze e-learning nuttige principes voor een rationeel gebruik van geneesmiddelen bij ouderen.

- Oefen het starten en stoppen van geneesmiddelen, herken specifieke ongewenste effecten, wees je bewust van interacties, ontdek meer over dosisreducties en therapietrouw.
- Deze e-learning maakt gebruik van klinische casussen, animatiefilmpjes en tips voor de praktijk.

Recente informatie april 2020

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- rivaroxaban 2,5 mg

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- atenolol + nifedipine
- Tilia sylvestris
- budesonide voor nasaal gebruik

Nieuwe indicaties

- ranibizumab
- ustekinumab

Andere wijzigingen

- ulipristalacetaat 5 mg: tijdelijke terugtrekking
- geneesmiddelen tegen astma en COPD: wijziging vergoedingsvoorwaarden
- anticonceptie: wijziging extra tegemoetkoming
- medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

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

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

rivaroxaban (Xarelto®)

Rivaroxaban (Xarelto®, hoofdstuk 2.1.2.1.2) aan lage dosis (2,5 mg) is sinds april 2020 op de markt in België. In associatie met acetylsalicylzuur heeft het als nieuwe indicatie de preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassenen met coronaire hartziekte of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden en een hoog risico van ischemische voorvallen. Het BCFI ziet momenteel geen plaats voor het routinematig toevoegen van rivaroxaban in deze indicatie. Bij geselecteerde patiënten met een hoog cardiovasculair risico is mogelijk voordeel te boeken met deze combinatiebehandeling [zie Goed om te Weten op onze website]. Het RIZIV voorziet enkel terugbetaling (categorie B, a priori controle) voor patiënten met coronaire hartziekte en hoog cardiovasculair risico, maar niet voor patiënten met enkel perifeer arterieel vaatlijden.

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

atenolol 50 mg + nifedipine 20 mg (Tenif®)

De associatie atenolol 50 mg + nifedipine 20 mg (Tenif®, hoofdstuk 1.1.4.), voor de behandeling van hypertensie en angina pectoris, is uit de markt genomen.

Voor de indicatie hypertensie bestaat er nog één vaste associatie van een andere β -blokker en een andere calciumantagonist, met andere dosisverhoudingen. Tal van andere vaste associaties van antihypertensiva zijn eveneens beschikbaar wanneer een combinatiebehandeling voor hypertensie noodzakelijk blijkt.

Voor de indicatie angina pectoris, is er geen vaste associatie van een β -blokker en een calciumantagonist meer beschikbaar.

Tilia sylvestris (Vibtil®)

De specialiteit op basis van **Tilia sylvestris** (Vibtil®, hoofdstuk 3.3.2), gebruikt als cholagogum, is uit de markt genomen. Er is geen specialiteit meer op basis van linde. Er is onvoldoende bewijs voor de

werkzaamheid van dit product; het gebruik ervan was gebaseerd op "traditioneel gebruik".

budesonide voor nasaal gebruik (Rhinocort®)

Budesonide voor nasaal gebruik (Rhinocort®, hoofdstuk 17.3.2.3.2) is uit de markt genomen. Andere corticosteroïden voor nasaal gebruik zijn beschikbaar voor de behandeling van allergische rhinitis en eosinofiele vasomotorische rhinitis.

Nieuwe indicaties

ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab (Lucentis® ▼, hoofdstuk 16.10.1) heeft 2 nieuwe indicaties: het kan nu ook gebruikt worden voor de behandeling van "proliferatieve diabetische retinopathie" en van "prematuren-retinopathie met zone I (stadium 1+, 2+, 3 of 3+), zone II (stadium 3+) of AP-ROP (agressieve posterieure vorm van prematuren-retinopathie) ziekte" (zie SKP).

ustekinumab (Stelara®)

Ustekinumab (hoofdstuk 12.3.2.2.) heeft een nieuwe indicatie: het kan nu ook gebruikt worden voor de behandeling van "matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa bij volwassen patiënten die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een biologisch geneesmiddel of deze behandelingen niet verdragen of er medische contra-indicaties voor hebben" (zie SKP).

Andere wijzigingen

Tijdelijke terugtrekking van ulipristalacetaat 5 mg (Esmya®)

Ulipristalacetaat 5 mg (Esmya®, hoofdstuk 5.3.8), gebruikt voor intermitterende of preoperatieve behandeling van uterusfibromen, is tijdelijk uit de markt genomen zolang de herziening van de risicobatenverhouding door het EMA lopende is [zie Folia april 2020]. Die herziening heeft geen betrekking op ulipristalacetaat 30 mg (EllaOne®) dat gebruikt wordt als noodanticonceptivum. EllaOne® blijft dus beschikbaar.

Terugbetaling van geneesmiddelen tegen astma en COPD

Sinds 1 april 2020 zijn de geneesmiddelen voor de behandeling van astma en chronische obstructieve longziekte (COPD) vergoedbaar op eenvoudig voorschrift van de behandelende arts (hoofdstuk I), met uitzondering van de monoklonale antilichamen. Voor deze laatste geneesmiddelen blijft een voorafgaande goedkeuring van de adviserend arts van het ziekenfonds wel nodig (hoofdstuk IV), maar de vergoedingsvoorwaarden zijn eveneens versoepeld. Bovendien daalt de prijs van een aantal geneesmiddelen voor astma en COPD. Meer info op de website van het RIZIV.

Extra tegemoetkoming voor anticonceptie t.e.m. 24 jaar

Sinds 1 april 2020 is de extra tegemoetkoming in de prijs van bepaalde anticonceptiva uitgebreid naar vrouwen tot en met 24 jaar (daarvoor lag de leeftijdsgrens op 20 jaar). Deze maatregel wil ongewenste zwangerschappen voorkomen door de toegang tot anticonceptiva te verbeteren. Voor de morning-afterpil is de extra tegemoetkoming er voor alle vrouwen, ongeacht hun leeftijd. Meer informatie op de website van het RIZIV.

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

- Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.

- Fremanezumab (Ajovy®), nog niet gecommmercialiseerd, atezolizumab (Tecentriq®▼▼, hoofdstuk 13.3.1.) en de associatie trifluridine + tipiracil (Lonsurf®▼, hoofdstuk 13.1.2.4.) zijn goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in het kader van het medische noodprogramma (*medical need*).
- Givosiran (Givlaari®), nog niet gecommmercialiseerd, is goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG (Ajovy®, Tecentriq®, Lonsurf®, Givlaari®).

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

SSRI's en SNRI's op het einde van de zwangerschap: bloedingsrisico bij de bevalling

In de Canadese SKP's van de specialiteiten op basis van duloxetine werd recent het risico van bloedingen bij de bevalling toegevoegd. Naar aanleiding hiervan vestigde *La Revue Prescrire*¹ onlangs de aandacht op dit risico. Dit risico van bloedingen bij de bevalling met duloxetine, dat recent ook werd vastgesteld in een cohortstudie gepubliceerd in *BMJ Open*², is niet specifiek voor duloxetine, maar wordt beschreven voor alle selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's: (es)citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) en serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's: duloxetine, venlafaxine) wanneer ze gebruikt worden op het einde van de zwangerschap. Een studie uit 2014 schatte het bloedingsrisico bij de bevalling door inname van een SSRI of SNRI op het einde van de zwangerschap, op 1 bloeding voor 80 blootgestelde vrouwen.

Het risico op trombocytopenie en bloeding, vooral ter hoogte van de huid en mucosa (o.a. gastro-intestinaal) is bekend voor de SSRI's en SNRI's. Het bloedingsrisico wordt verklaard door inhibitie van de heropname van serotonine ter hoogte van de bloedplaatjes; dit leidt tot verminderde vrijstelling van serotonine, dat noodzakelijk is voor de plaatjesaggregatie [zie *Folia* april 2005]. Het bloedingsrisico bij de bevalling is daarom geen onverwacht ongewenst effect.

Dit bloedingsrisico voegt zich bij de risico's voor de pasgeborene bij gebruik van SSRI's en SNRI's op het einde van de zwangerschap, met name ademhalingsproblemen, slecht drinken, convulsies, aanhoudend huilen, spierstijfheid en - voor paroxetine - anticholinerge effecten [zie ook *Repertorium*, hoofdstuk 10.3.].

Specifieke bronnen

1 Duloxétine: hémorragies de la délivrance. *La Revue Prescrire* 2020; 40: 111

2 Huybrechts KF, Bateman BT, Pawar A et al. Maternal and fetal outcomes following exposure to duloxetine in pregnancy: cohort study *BMJ* 2020;368:m237 (open access) (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m237>)

Colofon

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

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

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.