FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AUGUSTUS 2019

NIEUWS

Deze maand in de Folia

Juryrapport van de consensusvergadering ”Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn” gepubliceerd op de website van het RIZIV

FOCUS

Influenza 2019 - 2020

De risico-batenverhouding van influenzavaccinatie is gunstig bij een aantal risicogroepen. Toch zijn de beperkingen van de influenzavaccins en het gebrek aan kwaliteitsvolle gegevens over het effect van vaccinatie op morbiditeit en mortaliteit bron van kritiek. Het antivirale middel oseltamivir heeft een zeer beperkte (behandeling) tot geen (preventie) plaats bij influenza.

Lezersvraag: Tot wanneer moet men foliumzuur tijdens de zwangerschap gebruiken?

Preventie van neuraalbuisdefecten: bij een zwangerschap zonder verhoogd risico 0,4 mg foliumzuur dagelijks in te nemen vanaf 8 weken vóór de conceptie tot en met de 2de à 3de maand van de zwangerschap. Bij een verhoogd risico een dagelijkse dosis van 4 mg gedurende dezelfde periode.

Gebruik van fluoxetine na een CVA: geen meerwaarde

Uit een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie blijkt dat het gebruik van fluoxetine na een CVA met neurologische schade de functionele beperkingen niet verbetert.

Het druppelen van subcutaan in te spuiten lidocaïne 1% over de huid lijkt de pijn van de ingreep te milderen

Het druppelen van lidocaïne 1% over de huid, vooraleer het subcutaan in te spuiten, lijkt de pijn van de ingreep te verlichten.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- atorvastatine + perindopril (Lipercosyl®)
- Dextromethorfan zakjes 20 mg/10 ml (Tussimono®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- darvadstrocel (Alofisel®)

Schrappingen

- fenelzine (Nardelzine®)
- spironolacton + altizide (Aldactazine®)
- vaccin tegen rabiës (Vaccin Tegen Rabiës Merieux HDCV®)

Andere wijzigingen

- vaccin tegen pneumokokken bij zuigelingen

GENEESMIDDELENBEWAKING

Risico van misbruik van dextromethorfan

Het FAGG wijst op misbruik van siropen op basis van dextromethorfan, vooral door adolescenten, om psychotrope effecten te bereiken.

Nieuws

Deze maand in de Folia

Elk jaar schenken we in de maand augustus in de Folia aandacht aan de influenzavaccinatie voor het komende griepseizoen. Enerzijds vermelden we praktische informatie over de samenstelling van de nieuwe griepvaccins, welke specialiteiten op de markt zijn en welke de geselecteerde risicogroepen zijn waarvoor volledige terugbetaling voorzien is. Anderzijds proberen we ook, zoals voor elk geneesmiddel, het risico-baten- en kosten-batenprofiel van de griepvaccins weer te geven. Hiervoor analyseren we op een kritische wijze de wetenschappelijke literatuur en proberen we te interpreteren wat de betekenis is van wat aan studiegegevens beschikbaar is, rekening houdend met wat niet onderzocht is en jammer genoeg ontbreekt. We bieden zorgverleners die geneesmiddelen voorschrijven of afleveren onze informatie aan zodat ze die kunnen hanteren om bijvoorbeeld patiënten bij te sturen waar deze foute argumenten aanhalen om een geneesmiddel ten onrechte niet te gebruiken waar er een reële indicatie is, of om een middel te gebruiken waar het niet aangewezen is. Zorgverleners moeten vlot toegang krijgen tot wetenschappelijk onderbouwde geneesmiddeleninformatie. Een goed geïnformeerde zorgverlener is beter gewapend en gemotiveerd om de gepaste zorg te leveren. Dit is ook het geval voor griepvaccinaties. Het is belangrijk dat valse argumenten van de antivaccinatiebeweging kunnen weerlegd worden, maar ook dat punten van onzekerheid niet uit de weg worden gegaan. De zorgverlener moet het belang van vaccinatie voor het individu kunnen inschatten, onder meer volgens zijn risicofactoren. Daarnaast is er de verantwoordelijkheid ten opzichte van de gemeenschap om anderen te helpen beschermen. Zo moet de zorgverlener ook voldoende aandacht vestigen op noodzakelijke aanvullende preventieve maatregelen, naast de griepvaccinatie.

Focus

Influenza 2019 - 2020

1. **Influenzavaccins**
- Voor het influenzaseizoen 2019-2020 zijn er, zoals vorig jaar, tetravalente vaccins (d.w.z. met 2 influenza A- en 2 influenza B-componenten) beschikbaar. Het zijn "geïnactiveerde", injecteerbare vaccins.
- De prioritaire doelgroepen voor vaccinatie, zoals vastgelegd door de Hoge Gezondheidsraad (HGR)voor het seizoen 2019-2020, zijn niet gewijzigd ten opzichte van vorig seizoen.
- Recente updates (2018) van een aantal *Cochrane Reviews* bevestigen dat vaccinatie gedeeltelijke bescherming biedt tegen influenzabesmetting bij ouderen, gezonde volwassenen en gezonde kinderen, en dat vaccinatie bij COPD-patiënten het exacerbatierisico vermindert. Deze updates tonen echter opnieuw het gebrek aan kwaliteitsvolle gegevens over de impact van de vaccinatie op morbiditeit en mortaliteit.
- Men neemt aan dat de risico-batenverhouding van influenzavaccinatie gunstig is bij personen met hoog risico van complicaties, zeker de patiënten met onderliggend lijden en immuungedeprimeerden. Deze personen behoren tot de prioritaire groepen voor vaccinatie zoals vooropgesteld door de HGR. De richtlijn "Preventie van influenza in de huisartspraktijk" (2018, EBMPracticeNet) beveelt vaccinatie het sterkst aan voor patiënten met chronische ziekten, ouderen opgenomen in een woon-zorgcentrum en zwangere vrouwen.

2. **Neuraminidase-inhibitoren (oseltamivir)**
- Oseltamivir heeft slechts een zeer beperkte plaats in de **behandeling** van influenza.
- De richtlijn "Preventie van influenza in de huisartspraktijk" (2018, EBMPracticeNet) ziet geen plaats voor**preventieve** toediening van oseltamivir.

In dit artikel wordt aandacht besteed aan
- de influenzavaccins
- de neuraminidase-inhibitoren (oseltamivir)

Vooraf even over **het griepseizoen 2018-2019**: de griepepidemie (week 4 tot week 11 van 2019) vertoonde een matige intensiteit, te vergelijken met de vorige drie griepseizoenen. Er circuleerden bijna uitsluitend influenza A virussen, met een predominantie van influenza A(H3N2) (bron: resultaten[1] van de jaarlijkse surveillance van griep en griepaal syndroom in België doorSciensano).

Gevaccineerd of niet, een aantal **eenvoudige voorzorgsmaatregelen** zoals regelmatig handen wassen met zeep en een goede nies- en hoesthygiëne blijven essentieel om verspreiding van het influenzavirus en besmetting te beperken, zeker bij een griepepidemie.[2,3]

De influenzavaccins

De specialiteiten voor seizoen 2019-2020

- In België zullen, zoals in vorig influenzaseizoen, enkel tetravalente influenzavaccins (d.w.z. met twee influenza A-componenten en twee influenza B-componenten) beschikbaar zijn. Het gaat om: α-RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra®, Influvac Tetra® (op onze website vermeld met de update van augustus 2019). Het zijn geïnactiveerde, injecteerbare vaccins. Wanneer de arts op het voorschrift "Influenzavaccin" vermeldt in plaats van een specialiteitsnaam, mag de apotheker één van de drie vaccins afleveren.
- De samenstelling van de tetravalente influenzavaccins voor seizoen 2019 - 2020, op basis van de aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)[4], is als volgt.
  - A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 of een verwante stam
  - A/Kansas/14/2017 (H3N2) of een verwante stam
  - B/Colorado/06/2017 of een verwante stam (de zogenaamde "B-Victoria-lijn")
  - B/Pukhet/3073/2013 of een verwante stam (de zogenaamde "B-Yamagata-lijn").

  > Er is ten opzichte van het influenzaseizoen 2018-2019 een aanpassing van beide influenza A-componenten; de influenza B-componenten zijn ongewijzigd.

- In verband met de leeftijd vanaf wanneer het influenzavaccin mag gebruikt worden, zijn er verschillen volgens de SKP's: α-RIX-Tetra® en Vaxigrip tetra® vanaf 6 maanden; Influvac Tetra® vanaf 3 jaar. We verwijzen naar het Repertorium voor meer details over toediening en dosering van de influenzavaccins.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft naar jaarlijkse gewoonte de **risicogroepen** gedefinieerd[5], en dit in volgorde van prioriteit

voor het geval er zich een schaarste aan influenzavaccin zou voordoen. De risicogroepen zoals vastgelegd **voor het seizoen 2019-2020** zijn **niet gewijzigd** ten opzichte van vorig seizoen.

Groepen zoals gedefinieerd door de HGR[5]:
- Groep 1: personen met een hoger risico van complicaties bij influenza, d.w.z.
  - Alle zwangere vrouwen ongeacht de fase van de zwangerschap [zie daarover ook Folia augustus 2018];
  - patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening (ook indien gestabiliseerd) van longen, hart, lever, nieren, aan metabole of neuromusculaire aandoeningen of aan immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd);
  - personen vanaf 65 jaar;
  - personen die in een instelling opgenomen zijn;
  - kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar onder chronische behandeling met acetylsalicylzuur.
- Groep 2: personen werkzaam in de gezondheidssector [zie ook Folia augustus 2017].
- Groep 3: personen die onder hetzelfde dak wonen als
  - de risicopersonen van groep 1;
  - kinderen jonger dan 6 maanden.
- Daarnaast raadt de Hoge Gezondheidsraad vaccinatie ook aan bij alle personen tussen 50 en 64 jaar, zelfs indien ze niet aan een risicoaandoening lijden, vooral als ze roken, excessief drinken of zwaarlijvig zijn.

Plaatsbepaling influenzavaccins

- De huidig beschikbare influenzavaccins bieden gedeeltelijke bescherming tegen het risico van influenzabesmetting. Hun globale effect is bescheiden en op zijn minst onvolledig, zeker in de seizoenen waarin er onvolledige matching is tussen de vaccinvirussen en de circulerende virussen. Hun impact op morbiditeit en mortaliteit blijft door de kwaliteit van de studiegegevens hierover onduidelijk [zie ook Folia juli 2013]. Recente updates (2018) van de *Cochrane Reviews* over het effect van influenzavaccinatie bij ouderen[6], COPD-patiënten[7], gezonde volwassenen[8] en gezonde kinderen[9] wijzigen dit standpunt niet.[10]

  - Het risico van influenzabesmetting daalt bij gevaccineerden: van 6% naar 2,4% bij ouderen (lage kwaliteit van evidentie); van 2,3% naar 0,9% bij gezonde volwassenen (matige kwaliteit van evidentie); van 30% naar 11% bij gezonde kinderen van 2 tot 16 jaar (hoge kwaliteit van evidentie). Bij COPD-patiënten vermindert vaccinatie het aantal influenza-gerelateerde exacerbaties (lage kwaliteit van evidentie); de RCT's laten niet toe om de impact van de vaccinatie op zeldzamere uitkomsten zoals hospitalisatie of mortaliteit te bepalen. De *Cochrane Reviews* tonen opnieuw hoe weinig nieuwe goede evidentie de laatste jaren beschikbaar is gekomen. We verwijzen ook naar de kritische bespreking van de resultaten door de auteurs van de *Cochrane Reviews* en het *Acute Respiratory Infections Group-editorial team* [*Cochrane Community blog* van 29 /01/2018].[10]
  - Het veiligheidsprofiel van de griepvaccins is in de verschillende *Cochrane Reviews* gunstig.

- Europese (niet-Belgische) eerstelijnsgegevens (o.a. uit Spanje, Denemarken, Verenigd Koninkrijk) tonen voor het seizoen 2018-2019 een vaccin-effectiviteit tegen influenza A (gedefinieerd als bescherming tegen laboratorium-bevestigde influenza A) van 32 tot 43%, maar statistische significantie werd niet altijd bereikt (subanalyses per land/studie, en in functie van leeftijd of doelgroep).[11] De vaccin-effectiviteit specifiek tegen influenza A(H3N2) was zeer laag of statistisch niet significant. Dat de werkzaamheid van de huidige influenzavaccins tegen influenza A(H3N2) beperkt is, is reeds enkele jaren bekend.

  Uit onderzoek blijkt dat de vaccin-effectiviteit tegen laboratorium-bevestigde influenza beduidend lager zou zijn tegen influenza A(H3N2)-virussen, dan tegen influenza A(H1N1)pdm09- en influenza B-virussen, zeker bij ouderen.[12,13] Antigene drifts (d.w.z. kleine virus-DNA-wijzigingen) alsook veranderingen van antigene eigenschappen tijdens het productieproces zouden frequenter zijn voor H3N2-virussen dan voor de andere influenzavirussen, en zouden de beperkte werkzaamheid van het vaccin verklaren.

- Ondanks de beperkingen van de huidige influenzavaccins wordt aangenomen dat bij personen met hoog risico van complicaties, zeker de patiënten met onderliggend lijden en immuungedeprimeerden, de risico-batenverhouding van influenzavaccinatie gunstig is. Deze personen behoren tot de prioritaire groepen voor vaccinatie zoals vooropgesteld door de HGR. De richtlijn "Preventie van influenza in de huisartspraktijk" (2018, EBMPracticeNet)[14] komt hier grotendeels mee overeen, en beveelt vaccinatie het sterkst aan voor patiënten met chronische ziekten, ouderen opgenomen in een woon-zorgcentrum en zwangere vrouwen [in verband met griepvaccinatie van zwangere vrouwen, zie ook Folia augustus 2018]. Bij andere groepen (bv. thuiswonende personen ouder dan 65 jaar, gezondheidszorgpersoneel) wordt in de richtlijn aanbevolen om de vaccinatie te "overwegen".

De auteurs van een artikel in *Nederlands Tijdschrift voor* Geneeskunde (reeks "Ter discussie")[15] pleiten vóór griepvaccinatie van **gezondheidszorgpersoneel**, al was het maar om uitval van zorgverleners tijdens een griepepidemie te voorkómen. Zoals in de Folia van augustus 2017 gesteld, is verder onderzoek vereist om te weten in welke mate vaccinatie van het gezondheidspersoneel een effect heeft op influenza-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit bij de kwetsbare patiënt.

De neuraminidase-inhibitoren: oseltamivir

- Oseltamivir (Tamiflu®) heeft een zeer beperkte plaats in de **behandeling** van influenza [zie Folia juli 2014, juli 2015 en juli 2016 en Repertorium hoofdstuk 11.4.2.]. Wanneer gestart bij een volwassene binnen de 48 uur na optreden van de symptomen, vermindert oseltamivir de duur van de symptomen van influenza met ongeveer 17 uur, dit echter ten koste van een aantal ongewenste effecten (vooral nausea en braken). Er is geen bewijs dat oseltamivir een invloed heeft op de complicaties en de mortaliteit door influenza en op de verdere verspreiding van het virus. Onderzoekers van de *Cochrane Collaboration* kwamen in 2014 tot dit besluit nadat hen alle beschikbare gegevens uit gerandomiseerd onderzoek ter beschikking waren gesteld. Sindsdien zijn er geen studies die deze conclusie wijzigen.

  - Alle data uit gerandomiseerd onderzoek kwamen pas ter beschikking na jarenlang aandringen bij de fabrikant door de *Cochrane Collaboration* en de *BMJ* (*open data campaign*).
  - In antwoord op de campagne van de *BMJ* en de analyses van de *Cochrane Collaboration* besliste de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) in 2017 om oseltamivir niet langer op de lijst van *core* essentiële geneesmiddelen te houden, maar te degraderen tot *complementary* essentieel geneesmiddel. Dit betekent dat de WGO oseltamivir niet meer ziet als essentieel voor een goede basis gezondheidszorg, maar het gebruik ervan nog slechts aanbeveelt in bepaalde omstandigheden (ernstige influenza bij heel zieke gehospitaliseerde patiënten). De WGO sluit daarenboven niet uit dat, wanneer geen nieuwe onderbouwing beschikbaar komt, oseltamivir in de toekomst volledig wordt geschrapt van de lijsten van "essentiële geneesmiddelen".[16,17]

- De richtlijn "Preventie van influenza in de huisartspraktijk" (2018, EBMPracticeNet)[14] ziet geen plaats voor **preventieve toediening** van oseltamivir, noch in rusthuizen en andere gesloten gemeenschappen, noch elders.

Specifieke bronnen

1 Sciensano. Resultaten surveillance van griep en griepaal syndroom in België. Via https://epidemio.wiv-isp.be/ID/diseases/Pages/Influenza.aspx en https://epidemio.wiv-isp.be/ID/diseases/SiteAssets/Pages/Influenza/Influenza_2019_24.pdf

2 Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Jones MA, Thorning S, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7. Art. No.: CD006207. (doi: 10.1002/14651858.CD006207.pub4.)

3 campagnes ondersteund door o.a. de FOD Volksgezondheid, zie www.ubentingoedehanden.be/nl en www.health.belgium.be/nl/gezondheid/zorg-voor-jezelf/omgevingsinvloeden/handhygiene).

4 Website EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/biologics-working-party-bwp-ad-hoc-influenza-working-group-amended-european-union-recommendations/2020_en.pdf (document van 15/05/2019)

5 Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2019-2020. Maart 2019 (HGR NR 9531), via https://www.health.belgium.be/nl/advies-9531-vaccinatie-tegen-griep.

6 Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, Rivetti A. Vaccines for preventing influenza in the elderly. CochraneDatabase of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art.No.:CD004876. DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub4.

7 Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 6. Art. No.: CD002733. DOI: 10.1002/14651858.CD002733.pub3.

8 DemicheliV, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A,Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub6.

9 Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD004879. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub5.

10 Cochrane community Blog. Jefferson T, Rivetti A en Demicheli V. Why have three long-running Cochrane Reviews on influenza vaccines been stabilised? Via https://community.cochrane.org/news/why-have-three-long-running-cochrane-reviews-influenza-vaccines-been-stabilised

11 Kissling E et al. Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. Euro Surveill. 2019;24(8):pii=1900121. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1900121

12 Belongia EA et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. Lancet Infect Dis 2016;16:942-51 (doi: 10.1016/S1473-3099(16)00129-8)

13 https://flunewseurope.org/ > 2018/19 season overview

14 Mokrane S, Delvaux N, Schetgen M, in opdracht van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn van EBMPracticeNet. Preventie van influenza in de

huisartspraktijk. Herziening. Gevalideerde versie: 30 maart 2018. Via https://www.ebp-guidelines.be/home (publicatiedatum: 12/07/2018)

15 Groeneveld GH et al. Ter discussie. Het intensieve griepseizoen van 2018. Een pleidooi voor influenzavaccinatie van zorgverleners. Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D3323

16 The selection and use of essential medicines. WHO Technical Report Series – 1006; 2017; ISBN: 978-92-4-121015-7. Via https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/trs-1006-2017/en/

17 Ebell MH. WHO downgrades status of oseltamivir (editorial). BMJ 2017;358:j3266 (doi10.1136/bmj.j3266) (met erratum BMJ 2017;359:j5281 (doi: 10.1136/bmj.j5281)

Focus

Lezersvraag: Tot wanneer moet men foliumzuur tijdens de zwangerschap gebruiken?

In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium staat in de rubriek "Dosering" voor foliumzuur het volgende: *"voor primaire preventie moeten alle vrouwen hun foliumzuurinname met 0,4 mg per dag verhogen vanaf 8 weken vóór de conceptie tot en met de tweede maand van de zwangerschap."*
Een lezer merkt op dat sommige richtlijnen de inname van foliumzuur tot en met drie maanden (12 weken) van de zwangerschap aanraden (bv. Kind en Gezin, Domus Medica, NICE, WHO) (1,2,3,5). Wat is nu juist?

Om deze vraag te beantwoorden, zijn er 3 elementen belangrijk:

1. De neuraalbuis ontwikkelt zich in de eerste 8 weken van de zwangerschap. Uit deze buis ontstaan de hersenen en het ruggenmerg. Het is gedurende deze periode dat neuraalbuisdefecten, zoals spina bifida of anencefalie, kunnen optreden (1).

2. Een voldoende hoog gehalte van foliumzuur in het bloed beschermt tegen deze neuraalbuisdefecten (2).

Een *Cochrane Review* bevestigt wat (inter)nationale richtlijnen en, onlangs ook de Hoge Gezondheidsraad (HGR) in april 2019, aanbevelen: foliumzuur helpt neuraalbuisdefecten te voorkómen als het bij het begin van de zwangerschap, en liefst al op voorhand, dagelijks wordt ingenomen aan een dosis van 0,4 mg (400 µg/d).

> De resultaten van een *Cochrane Review* (2015) tonen een beschermend effect aan bij een dagelijkse inname van foliumzuur (enkel of in combinatie met andere vitaminen of mineralen) ten opzichte van geen supplement, placebo of vitaminen en mineralen zonder foliumzuur (risk ratio (RR) 0,31; 95%-BI 0,17 – 0,58). Foliumzuur heeft ook een beschermend effect op een recidief van neuraalbuisdefecten (RR 0,34; 95%-BI 0,18 tot 0,64). Subgroep-analyses suggereren dat het positief effect van foliumzuur (op de incidentie van neuraalbuisdefecten en recidieven ervan) niet beïnvloed wordt
> a) door de onderzochte dagelijkse dosering, gaande van 360 µg tot 4000 µg,
> b) door het feit dat foliumzuur (al dan niet) gegeven wordt met andere vitaminen of mineralen.

Een evenwichtige voeding alleen volstaat niet om deze hoeveelheid te bereiken, omdat de gewone dagelijkse voeding niet is verrijkt met folaten. Volgens de HGR wordt dit gestaafd door het feit dat het folaatgehalte bij de doorsnee Belgische bevolking laag ligt (4).

Er wordt aangeraden dat vrouwen die bij een eerdere zwangerschap al een kindje met een neuraalbuisdefect hadden, dagelijks 4 mg foliumzuur zouden innemen. Dit geldt ook voor vrouwen op anti-epileptica of sulfasalazine, met diabetes of sikkelcelanemie [zie *Repertorium 14.2.2.6*] (3,4). Hoewel, onder andere uit de *Cochrane*, blijkt dat een dosis van 400 µg/d ook zou volstaan, wordt een "veiligheidsdosis" van 4 mg/d nog steeds uit pure voorzorg aanbevolen (4).

3. Er zijn geen negatieve effecten op de foetus bij langdurige toediening van foliumzuur vóór of gedurende de ganse zwangerschap, in de normale of hoge dosis. Als ongewenste effecten bij de moeder zijn er soms gastro-intestinale stoornissen voor de duur van de inname.

Besluit

De extra inname van foliumzuur is noodzakelijk tijdens de embryonale ontwikkeling van het zenuwstelsel: op zijn minst de eerste 8 weken van de zwangerschap. Omdat het begin van de zwangerschap meestal niet te voorzien is, tenzij bij geassisteerde fertilisatietechnieken, raadt men aan om de inname van foliumzuur al voor de eventuele conceptie te starten, op zijn minst 8 weken voor de geplande zwangerschap of van zodra men een zwangerschap overweegt. Gezien de geringe ongewenste effecten, kan het geen kwaad om foliumzuur tot en met de 3de maand (of zelfs langer) door te nemen.

De boodschap luidt dus:

- *bij een zwangerschap zonder verhoogd risico neem je dagelijks 0,4 mg foliumzuur in, op z'n minst 8 weken vóór de conceptie (of zodra je aan een zwangerschap denkt) tot op het einde van het eerste trimester.*
- *Voor secundaire preventie, d.w.z. bij vrouwen die bij een vroegere zwangerschap reeds een kindje met een neuraalbuisdefect hadden, alsook bij vrouwen met bewezen foliumzuurtekort en bij paren waarvan één van de ouders zelf een neuraalbuisdefect heeft, wordt periconceptioneel veiligheidshalve een hogere dosis (4 mg daags) gegeven. Ook bij vrouwen met diabetes en bij vrouwen met sikkelcelanemie kan periconceptioneel de hoge dosis (4 mg) gebruikt worden. Er is geen meerwaarde om een hogere foliumzuur dosis te*

nemen als je geen verhoogd risico hebt.

- *Bij andere vrouwen met een hoog risico op neuraalbuisdefecten (zoals vrouwen die anti-epileptica gebruiken), evenals vrouwen die sulfasalazine gebruiken [zie 3.7.2. Sulfasalazine], wordt het gebruik van hogere doses foliumzuur (4 mg) niet langer aanbevolen volgens onze standaardbronnen.*

De aanbeveling in de richtlijnen om foliumzuur in te nemen tot het einde van de 2de of de 3de maand is dus eerder arbitrair. Naar aanleiding van deze lezersvraag passen we de tekst in het Repertorium aan.

Specifieke bronnen

(1) Stiles J. et al. The Basics of Brain Development. Neuropsychol Rev (2010) 20:327–348 DOI10.1007/s11065-010-9148-4

(2) De-Regil LM et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue12. Art.No.:CD007950. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.

(3) British National Formulary (BNF). Folic acid. DOI:10.18578/BNF.402166529 (nagezien op 20 februari 2019).

(4) Hoge Gezondheidsraad. HGR nr. 9515: Aanbeveling over foliumzuur voor vrouwen die zwanger willen worden of pas zwanger zijn. April 2019. https://www.health.belgium.be/nl/advies-9515foliumzuur

(5) WHO – World Health Organization. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. Geneva: WHO 2015, p.1-44. http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/optimalserum_rbc_womenrep_tubedefects/en/

Focus

Gebruik van fluoxetine na een CVA: geen meerwaarde

Resultaten van kleinere klinische studies suggereren dat fluoxetine de functionele beperkingen ten gevolge van een cerebrovasculair accident (CVA) verbetert. De FOCUS-studie (Fluoxetine Or Control Under Supervision), uitgevoerd bij 3.127 patiënten, had als doel een precieze inschatting te maken van deze verbeteringen. In deze zorgvuldig opgezette dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie, uitgevoerd in 103 ziekenhuizen in het Verenigd Koninkrijk, had elke deelnemer de recente klinische diagnose van een CVA met bewezen neurologische schade. Tussen dag 2 en dag 15 na het accident werd in de ene groep (1.563 patiënten) een placebo opgestart, terwijl de andere groep (1.564 patiënten) fluoxetine 20 mg kreeg, en dit gedurende 6 maanden in beide groepen. Het primaire eindpunt was de functionele status na 6 maanden. Dit werd gemeten met de 'modified rankin scale', een vragenlijst die de graad van afhankelijkheid en beperkingen bij dagelijkse activiteiten meet bij personen na een CVA. Er was geen verschil tussen beide groepen voor dit primair eindpunt na 6 maanden (Odds ratio 0,95; 95%-BI 0,84 tot 1,08; p=0,439). Er was ook geen verschil in functionele status na 12 maanden, maar wel een verschil voor de secundaire eindpunten 'depressie' en 'botfracturen' na 6 maanden: deelnemers die fluoxetine namen, ontwikkelden minder vaak depressie (13,43% fluoxetine-groep vs. 17,21% placebogroep, p=0,003), maar ze hadden een hoger risico van botfracturen (2,88% fluoxetine-groep vs. 1,47% placebogroep, p=0,007), in vergelijking met placebo. Secundaire eindpunten geven slechts mogelijke verbanden, maar leveren geen bewijs, zeker als het primair eindpunt negatief is.
Als **besluit** wordt gesteld dat het gebruik van fluoxetine de functionele beperkingen na een CVA niet verbetert. Deze resultaten ondersteunen ook niet het routinematig gebruik voor de preventie van post-CVA depressie.

Algemene bronnen

Dennis M. et al. *Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial.* The Lancet, published online December 5, 2018. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32823-X

Focus

Het druppelen van subcutaan in te spuiten lidocaïne 1% over de huid lijkt de pijn van de ingreep te milderen

Bij een lokale chirurgische ingreep spuit je soms lidocaïne subcutaan in om de pijn te verlichten. Het prikken van de naald geeft natuurlijk op zich ook pijn. Er is een theorie, de "*gate control theory of pain*", die stelt dat de overdracht van pijnprikkels vanuit perifere zenuwcellen naar het centraal zenuwstelsel gedeeltelijk kan verminderd worden in het ruggenmerg door niet-schadelijke prikkels, zoals lichte aanraking of lichte afkoeling van de huid.

Een gerandomiseerde placebogecontroleerde, gedeeltelijk geblindeerde studie (met 481 patiënten) onderzocht of het laten druppelen van 1 à 2 ml lidocaïne 1% (op kamertemperatuur) over de huid, voorafgaand aan de injectie ervan, de pijnperceptie bij **de interventiegroep** zou verminderen bij het aanprikken (bv. bij het plaatsen van perifere of centrale katheters, thoracocentesis, paracenteses of lumbale punctie), ten opzichte van **de controlegroep** waarbij er geen lidocaïne over de huid werd gedruppeld. In de controlegroep werd deze enkel ingespoten. Men ging ervan uit dat de perceptie van natheid op de huid door het gevoel van afkoeling en lichte druk de inhiberende zenuwcellen in het ruggenmerg zou prikkelen, waardoor de pijnprikkels minder zouden worden doorgegeven naar de hersenen. Met andere woorden: men ging na of het druppelen van een vloeistof over de huid, in dit geval lidocaïne, de pijn zou verminderen. Het gaat dus niet om een eventueel lokaal oppervlakkig effect van de lidocaïne zelf. Men gebruikte lidocaïne (en geen andere vloeistof) omdat dit tijdens het uitvoeren van de procedure het eenvoudigst was.

Het primaire eindpunt was 'pijn gedurende de hele ingreep', gemeten met de 100 millimeter Visueel Analoge Schaal (VAS). Dat is een standaardmethode om pijn te meten. De patiënt noch de onderzoeker die de VAS bepaalde, konden de procedure zien (met uitzondering van de persoon die de procedure uitvoerde en die verder niet betrokken was bij de studie - de reden waarom men spreekt over een gedeeltelijk geblindeerde studie).

Er was een statistisch significante vermindering in de pijnperceptie voor alle ingrepen bij de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep (12,2 SD 19,4 mm vs 16,6 SD 24,8 mm; p=0,03). Het gemiddeld verschil was wel klein (4,4 mm). Normaal noemt men een verschil in VAS-score *klinisch* belangrijk vanaf een verschil van minimum 10 mm. De onderzoekers stelden dat men geen grote verschillen mag verwachten tussen de interventie- en placebogroep, omdat bij dergelijke ingrepen de pijnscore over het algemeen al laag is. Men besloot voorzichtig dat het vooraf laten druppelen van lidocaïne 1% over de huid een eenvoudige, veilige en goedkope manier kan zijn om de pijn bij dergelijke ingrepen verder te verminderen.

Conclusie van het BCFI: hoewel de theorie interessant is en de procedure veilig, is het twijfelachtig of de vermindering in pijnperceptie klinisch relevant is. Er kan bovendien even goed wat fysiologisch water in plaats van lidocaïne gebruikt worden om een dergelijk effect te bekomen. Het blijft belangrijk om andere factoren die de pijn bij dergelijke procedures minimaliseren, te blijven toepassen: informeer de patiënt over wat er gaat gebeuren, positioneer hem of haar goed, gebruik de juiste naald, zorg dat je de techniek goed beheerst en correct uitvoert, spuit traag in, blijf empathisch communiceren met jouw patiënt(e).

Algemene bronnen

Bhakti K. Patel et al.**Comparison of Two Lidocaine Administration Techniques on Perceived Pain From Bedside Procedures.**CHEST 2018; 154(4):773-780. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.018

Nieuws

Juryrapport van de consensusvergadering ”Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn” gepubliceerd op de website van het RIZIV

Het juryrapport van de consensusvergadering **“Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn”** (6 december 2018) staat op de website van het RIZIV. Dit juryrapport bevat een *overzicht van de meest recente literatuur over dit thema, in combinatie met de aanbevelingen* die vanuit de jury van experten worden geformuleerd. Daarnaast vind je er ook de sprekersbrochure en de literatuurstudie: zie https://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx.

Het organiseren van consensusvergaderingen is een van de opdrachten van het *Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen* van het RIZIV. Het **doel** is om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en aanbevelingen ten behoeve van de voorschrijvende artsen te formuleren. De literatuurstudie voor deze consensusvergadering werd uitgevoerd door het **BCFI**.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie juli 2019

Nieuwigheden in de eerste lijn
- atorvastatine + perindopril
- dextromethorfan zakjes 20 mg/10 ml

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- darvadstrocel

Schrappingen
- fenelzine
- spironolacton + altizide
- vaccin tegen rabiës

Andere wijzigingen
- vaccin tegen pneumokokken bij zuigelingen

▼: 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 eerste lijn

atorvastatine + perindopril (Lipercosyl®)

Plaatsbepaling Lipercosyl® (hoofdstuk 1.16) is een vaste combinatie van **atorvastatine** en **perindopril** met als indicatie cardiovasculair risicobeheer.
Het BCFI is van oordeel dat een strategie met een vaste combinatie van verschillende actieve bestanddelen (*polypill*) de therapietrouw kan verbeteren; het is echter niet bewezen dat dit betere resultaten oplevert dan wanneer beide bestanddelen apart worden ingenomen. Er is met vaste combinaties een risico dat men niet weet wat de patiënt precies inneemt, noch in welke dosis, met medicatiefouten als mogelijk gevolg.

Lipercosyl® is een nieuwe vaste combinatie van atorvastatine (10, 20 of 40 mg) en perindopril (5 of 10 mg). Er bestond al een vaste combinatie van deze twee stoffen met amlodipine (Lipertance®).

Indicatie volgens de SKP

"Vervangende medicamenteuze therapie als onderdeel van cardiovasculair risicobeheer bij volwassen patiënten bij wie de aandoening adequaat onder controle is bij gelijktijdige inname van atorvastatine en perindopril in dezelfde dosis, maar die als afzonderlijke producten worden gegeven."

Doeltreffendheid

- ACE-inhibitoren zijn doeltreffend in het verlagen van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met hypertensie of hartfalen.
- Statines verminderen de totale en de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met hoog cardiovasculair risico of in secundaire preventie.

Veiligheid

- De contra-indicaties, voorzorgen bij gebruik, ongewenste effecten en interacties zijn deze van beide bestanddelen (zie1.12.1 Statines en 1.7.1 ACE-inhibitoren).
- Lipercosyl wordt afgeraden in geval van matige en ernstige nierinsufficiëntie ( ) en is gecontra-indiceerd in geval van ernstige leverinsufficiëntie.[1]

Dosering. 1 tablet per dag

Kostprijs. Tussen 10 en 20€ per maand naargelang van de dosis, terugbetaald in b, wat vergelijkbaar is met de twee bestanddelen afzonderlijk (tussen 10 en 17€).

Dextromethorfan zakjes 20 mg/10 ml (Tussimono®)

Dextromethorfan bestaat nu ook in de dosis van 20 mg/10 ml in zakjes (**Tussimono®**, hoofdstuk 4.2.1.). Dit is de hoogste beschikbare dosis voor dextromethorfan. Dit hoeststillende geneesmiddel is vrij te verkrijgen in de apotheek. Het BCFI wijst erop dat de doeltreffendheid van de antitussiva nauwelijks aangetoond is. Ze zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar en af te raden bij kinderen tot 12 jaar. Gebruik van dextromethorfan kan gepaard gaan met ernstige ongewenste effecten, vooral in geval van overdosering: excitatie, verwardheid en respiratoire depressie. Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) heeft onlangs gevallen gemeld van misbruik van dextromethorfan om psychotrope effecten te bereiken, vooral door adolescenten (zie Goed om te Weten juli 2019).
Het BCFI oordeelt dat het gebruik van dextromethorfan, a fortiori in deze dosis, niet aanbevolen is.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

darvadstrocel (Alofisel®)

Plaatsbepaling: Darvadstrocel (**Alofisel®▼**, weesgeneesmiddel, hoofdstuk 3.8.3.) is een nieuwe specialiteit met als indicatie volgens de SKP "de chirurgische behandeling van complexe perianale fistels bij volwassen patiënten met niet-actieve/licht actieve luminale ziekte van Crohn, waarbij fistels niet adequaat hebben gereageerd op andere behandelingen". Lokale ongewenste effecten treden frequent op. De behandeling is zeer duur en wordt op 1 juli 2019 niet terugbetaald.

Darvadstrocel is een nieuwe specialiteit op basis van menselijke stamcellen uit vetweefsel voor de chirurgische behandeling van perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn.

Veiligheid

- Lokale ongewenste effecten kunnen optreden: anaal abces, proctalgie, fistels en anale pijn.
- Er is Risk Minimization Activities (RMA)-materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.[2]

Kostprijs. 63 400€ voor de behandeling van maximum 3 fistels, niet terugbetaald op 1 juli 2019.

Schrappingen

fenelzine (Nardelzine®)

Fenelzine (**Nardelzine®**, hoofdstuk 10.3.3.), een monoamineoxidase-inhibitor (MAO-inhibitor), is uit de markt genomen. Moclobemide is de enige nog beschikbare MAO-inhibitor. Het BCFI wijst erop dat MAO-inhibitoren geen eerste keuze zijn bij de behandeling van depressie wegens hun minder gunstig veiligheidsprofiel vergeleken met de tricyclische antidepressiva (TCA's) of de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's).

spironolacton + altizide (Aldactazine®)

Aldactazine® (hoofdstuk 1.4.4.), een combinatie van een kaliumsparend diureticum (**spironolacton**) en een thiazide (**altizide**), is uit de markt genomen. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van altizide.

- Bij hypertensie is een lage dosis thiazide of aanverwante een goede behandelingsoptie. Indien hypokaliëmie optreedt, kan de toevoeging van een kaliumsparend diureticum worden voorgesteld. Wegens een stockbreuk van de vaste associatie van hydrochloorthiazide en amiloride, is de combinatie van furosemide (een lisdiureticum) en amiloride het enige beschikbare alternatief in vaste associatie op 1 juli 2019. Gezien het snellere en krachtigere effect van een lisdiureticum, kan de combinatie van een thiazide met spironolacton (in 2 afzonderlijke comprimés) verkozen worden bij patiënten met een risico van hypotensie. Zie ook 1.1. Hypertensie.
- Indien spironolacton bij hartfalen aangewezen is, kan het als monopreparaat worden toegediend en kan altizide vervangen worden door een thiazide (chloortalidon of indapamide) in zeer lage dosis. Zie ook 1.3. Hartfalen.

vaccin tegen rabiës (Vaccin Tegen Rabiës Merieux HDCV®)

De specialiteit Vaccin Tegen Rabiës Merieux HDCV® is uit de markt genomen sinds 1 juni 2019. Het andere rabiësvaccin Rabipur® is daarenboven “tijdelijk onbeschikbaar” (voorzien tot 15/09/19; bron: FAGG). Er is dus momenteel (1/7/2019) geen rabiësvaccin beschikbaar op de Belgische markt via de officina-apotheken. Stocks in reisklinieken dienen prioritair voorbehouden te worden voor

de post-expositie profylaxe (“Rabiës PEP”, d.w.z. de preventieve toediening van rabiësvaccin na een verdachte beet of krabletsel): zie bericht van 12 juni 2019 op de website van het Instituut voor Tropische Geneeskunde. I.v.m. rabiësvaccinatie, zie Repertorium hoofdstuk 12.1.1.8.

Andere wijzigingen

vaccin tegen pneumokokken bij zuigelingen

Sinds 1 juli 2019 wordt in de Vlaamse Gemeenschap het 13-valent pneumokokkenvaccin (PCV13, Prevenar 13®) gratis aangeboden voor de vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokken, in plaats van het sinds enkele jaren gebruikte 10-valent pneumokokkenvaccin (PCV10, Synflorix®). In de Federatie Wallonië-Brussel wordt vanaf 1 september 2019 overgeschakeld van Synflorix® naar Prevenar 13®. Tabel 12a in het Repertorium wordt aangepast. Deze omschakeling heeft te maken met de aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad om voor de pneumokokkenvaccinatie van zuigelingen PCV13 te gebruiken.[3] Deze aanbeveling is gebaseerd op de evolutie in de epidemiologie van invasieve pneumokokkeninfecties in België. Sinds 2017 stelt men bij kinderen jonger dan 2 jaar een toename vast van het aantal invasieve pneumokokkeninfecties door serotypes die niet worden gedekt door PCV10, maar wel door PCV13.

- Het gaat vooral om serotype 19A, dat in de eerste drie kwartalen van 2018 verantwoordelijk was voor 24% van de invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen jonger dan 2 jaar.[4] Deze evolutie in de epidemiologie van invasieve pneumokokkeninfecties benadrukt het belang van surveillance van de pneumokokkeninfecties bij zuigelingen en kinderen, dit om de impact van vaccinatie op te volgen.
- Het blijft belangrijk ook gevaccineerde kinderen bij vermoeden van een pneumokokkeninfectie onmiddellijk met antibiotica te behandelen.

Bronnen

1 Lipercosyl®, Samenvatting van de Productkenmerken

2 Alofisel®, Samenvatting van de Productkenmerken

3 HGR. Basisvaccinatieschema aanbevolen door de Hoge Gezondheidsraad (HGR 9141) (maart 2019). Via https://www.health.belgium.be/nl/advies-9141-basisvaccinatieschema

4 HGR. Vaccinatie tegen pneumokokken - kinderen en adolescenten (HGR 9519) (november 2018). Via https://www.health.belgium.be/nl/advies-9519-vaccinatie-tegen-pneumokokken-kinderen

Geneesmiddelenbewaking

Risico van misbruik van dextromethorfan

In een Flash VIG-news[1], bericht het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG) over gevallen van misbruik van siropen op basis van dextromethorfan, vooral door jonge adolescenten, om psychotrope effecten te bereiken. In sommige gevallen was een ziekenhuisopname noodzakelijk. Het FAGG beveelt apothekers aan om bij afleveren van geneesmiddelen op basis van dextromethorfan attent te zijn voor het risico van misbruik. Voorzichtigheid is vooral geboden bij adolescenten en jongvolwassenen, maar ook bij patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van geneesmiddelen of psychoactieve stoffen.

Bij overdosering kan dextromethorfan onder andere leiden tot excitatie, verwardheid, respiratoire depressie, serotoninesyndroom [zie ook Repertorium, Inl.6.2.4.], zelfs coma. Deze effecten kunnen versterkt worden door alcohol en andere psychotrope stoffen, en kunnen nog meer uitgesproken zijn bij trage metaboliseerders voor CYP2D6 (ongeveer 10% van de bevolking) en bij gelijktijdige behandeling met CYP2D6-inhibitoren (o.a. fluoxetine, paroxetine, kinidine, terbinafine).
Bij overdosering dient de patiënt onmiddellijk een arts te raadplegen. Bij elk vermoeden van ernstige overdosering is onmiddellijke ziekenhuisopname noodzakelijk.

Het FAGG moedigt aan om gevallen van misbruik te melden:
- misbruik zonder ongewenst effect: via ADR@fagg.be
- misbruik met ongewenst effect: via de gele fiche (www.gelefiche.be)

Commentaar van het BCFI

Zowel bij voorschrijven als bij afleveren van geneesmiddelen op basis van dextromethorfan moet men attent zijn voor misbruik. Het is niet uit te sluiten dat dextromethorfan nu frequenter misbruikt wordt dan vroeger: de antitussiva op basis van codeïne en derivaten (dihydrocodeïne, ethylmorfine) werden, omwille van risico van misbruik en afhankelijkheid, in 2013 voorschriftplichtig [zie Folia maart 2013]. Siropen op basis van dextromethorfan zijn vrij verkrijgbaar in de apotheek, onder meer omdat algemeen wordt aangenomen dat er met dextromethorfan geen klassieke opioïd-afhankelijkheid optreedt[2].

Specifieke bronnen

1 Flash VIG-news: risico van misbruik van dextromethorfan, vooral door adolescenten, om psychotrope effecten te bereiken (20/02/2019), via https://www.fagg.be/nl/news/flash_vig_news_risico_van_misbruik_van_dextromethorfan_vooral_door_adolescenten_om_psychotrope

2 Martindale, online versie (laatst geconsulteerd op 27/06/19).

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.