

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JULI 2018

**INTRO:** Deze maand in de Folia

### ARTIKELS

**Depressie bij volwassenen: een aanbeveling voor goede medische praktijkvoering en een meta-analyse**

Volgens de aanbeveling voor goede medische praktijkvoering (Domus Medica, vertaald door SSMG) is het beter niet routinematig antidepressiva te geven bij milde tot matige depressie; de aanbeveling is om bij ernstige depressie wel antidepressiva te geven, met steeds ook een belangrijke plaats voor psychologische ondersteuning. De auteurs van de meta-analyse (*The Lancet*) concluderen dat in gerandomiseerde studies over ernstige depressie bij volwassenen de antidepressiva werkzamer zijn dan placebo.

**Zwangerschap en borstvoeding: aanpak van obstipatie**

Wanneer in de aanpak van obstipatie bij een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft, voedings- en hygiëne maatregelen falen, komen bepaalde laxativa in aanmerking (vooral zwelmiddelen, macrogolpreparaten, lactulose, lactitol en sorbitol), maar de andere zijn te mijden (bv. laxativa op basis van minerale zouten, sommige contactlaxativa).

### GOED OM TE WETEN

Elektronisch voorschrijven nog niet verplicht op 1 juni 2018

**RECENTE INFORMATIE:** juni 2018

#### **Nieuwigheden in de eerste lijn**

- ibuprofen + codeïne
- alprostadil crème
- Hedera helix

#### **Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir
- indigokarmijn

#### **Schrappingen**

- lithiumsuccinaat + zink
- Echinacea purpurea + Serenoa repens
- malathion

#### **Andere wijzigingen**

- vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest

### GENEESMIDDELENBEWAKING

**Febuxostat: twijfels over de cardiovasculaire veiligheid blijven bestaan na publicatie van de CARES-studie**

## Deze maand in de Folia

Zowel in de medische pers als in de lekenpers worden regelmatig berichten gepubliceerd over depressie en het gebruik van antidepressiva. De ene keer wordt dan gesteld dat antidepressiva veel vaker zouden moeten voorgeschreven worden en dan weer klinkt het dat ze duidelijk overmatig worden gebruikt. Ook bij het opstellen van een richtlijn rond behandeling van depressie blijkt dat het niet zo eenvoudig is om alle betrokkenen (met inbegrip van de patiënt) op dezelfde lijn te krijgen. In deze Folia wordt getracht een houvast te bieden voor de aanpak in de eerste lijn aan de hand van een aanbeveling “Depressie bij volwassenen” (Domus Medica en SSMG), aangevuld met gegevens uit een recente meta-analyse.

Tijdens de zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding steken dikwijls een aantal vervelende kwaaltjes de kop op. Het is dan een uitdaging om de gepaste behandeling te vinden omdat niet alle middelen in deze periodes zomaar mogen toegediend worden. Dit is ook zo bij obstipatie waarvoor in dit nummer van de Folia aangegeven wordt wat de mogelijkheden tot behandeling zijn voor een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft.

## Depressie bij volwassenen: een aanbeveling voor goede medische praktijkvoering en een meta-analyse

In dit Folia-artikel wordt aandacht besteed aan de aanpak van depressie bij volwassenen. Eerst wordt de aanbeveling voor goede medische praktijkvoering “Depressie bij volwassenen” (2017, Domus Medica, vertaald door SSMG)<sup>1,2</sup> besproken: deze richtlijn beveelt aan om niet routinematig antidepressiva te geven bij “milde tot matige depressie”; de aanbeveling is om bij ernstige depressie wel antidepressiva te geven, met steeds ook een belangrijke plaats voor psychologische ondersteuning. Nadien wordt de meta-analyse die verscheen in *The Lancet*, besproken: deze concludeert dat in gerandomiseerde studies over ernstige majeure depressie bij volwassenen, de antidepressiva het beter doen dan placebo<sup>3,4</sup>.

### Een aanbeveling voor goede medische praktijkvoering<sup>1,2</sup>

#### Samenvatting

Deze aanbeveling voor goede medische praktijkvoering over depressie bij volwassenen werd in 2017 opgesteld door Domus Medica en vertaald door SSMG. De kernboodschappen in verband met de behandeling worden hieronder besproken. Bij *milde (tot matige) depressie* wordt aanbevolen om niet systematisch antidepressiva voor te schrijven en waar mogelijk te opteren voor algemene, niet-medicamenteuze maatregelen en psychologische ondersteuning. Bij *matige tot ernstige depressie* wordt aanbevolen te behandelen met een antidepressivum, geassocieerd aan psychotherapie. Daarbij wordt in de eerste lijn gekozen tussen een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) en een tricyclisch antidepressivum (TCA), in functie van ongewenste effecten, comorbiditeit, zelfdodingsrisico en mogelijke medicamenteuze interacties. Bij overdosering zijn TCA's, meer dan andere antidepressiva, mogelijk fataal en ze zijn gecontra-indiceerd bij belangrijk risico van zelfdoding. Bij goede respons wordt, om recidieven te voorkomen, aanbevolen om de behandeling met antidepressiva gedurende minstens 6 maanden voort te zetten. Bij ouderen wordt een (lichte) voorkeur gegeven aan een selectieve serotonine-heropname-inhibitor (SSRI) en wordt aangeraden te starten met een lage dosis. In geval van depressie met angst of agitatie kan het in uitzonderlijke gevallen nuttig zijn om gedurende een korte periode een benzodiazepine te associëren. Antipsychotica hebben geen plaats bij de aanpak van depressie in de eerste lijn.

Een aanbeveling voor goede medische praktijkvoering over depressie bij volwassenen werd in 2017 opgesteld door Domus Medica en vertaald door SSMG.

In deze aanbeveling wordt vooreerst de diagnosestelling besproken.

Naast de uitleg omtrent diagnosestelling wordt in de aanbeveling ook ingegaan op een aantal klinische thema's, waaronder het inschatten van het zelfdodingsrisico, de indicaties voor doorverwijzen van de patiënt, en de behandeling van depressie, met ook aandacht voor de opvolging van de patiënt, de samenwerking met mantelzorgers en zorgverstrekkers uit de tweede of derde lijn, en de oudere patiënt met depressie. We bespreken hier de kernboodschappen in verband met de medicamenteuze behandeling.

#### Milde (tot matige) depressie

De aanpak van milde (tot matige) depressie berust voornamelijk op algemene, niet-medicamenteuze maatregelen. Behandeling met een antidepressivum wordt niet aanbevolen, zeker niet systematisch, dit omdat antidepressiva bij milde depressie niet actiever bleken dan placebo. Antidepressiva dienen slechts overwogen te worden indien de symptomen gedurende meer dan twee jaar aanhouden, of bij falen van niet-medicamenteuze maatregelen. Doorverwijzing voor (laag-intensieve) psychologische ondersteuning kan worden overwogen.

#### Matige tot ernstige depressie

Bij patiënten met matige tot ernstige depressie, en zeker bij ernstige depressie, wordt, naast de

algemene niet-medicamenteuze maatregelen, behandeling met antidepressiva aanbevolen, in associatie met psychotherapie (cognitieve gedragstherapie is de eerste keuze). Het gebruik van antidepressiva gaat gepaard met een belangrijk placebo-effect, maar bij ernstige depressie is het verschil tussen het effect van het antidepressivum en het placebo-effect duidelijk.

## Keuze van de medicamenteuze behandeling

### *Antidepressiva*

- Er zijn tussen de verschillende types antidepressiva geen duidelijke verschillen in doeltreffendheid aangetoond. Wanneer een antidepressivum aangewezen is, wordt in de eerste lijn gekozen tussen een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) en een tricyclisch antidepressivum (TCA), in functie van mogelijke ongewenste effecten, eventuele comorbiditeit en geneesmiddeleninteracties, en de voorgeschiedenis van de patiënt. In verband met ouderen, zie verder.
- *SSRI's*: er is qua doeltreffendheid onvoldoende evidentie om in de eerste lijn een bepaald SSRI te verkiezen boven een ander. Met SSRI's is de startdosis in principe dezelfde als de gebruikelijke onderhoudsdosis, maar starten met een lagere dosis beperkt de ongewenste effecten. [N.v.d.r.: bij onvoldoende resultaat kan de onderhoudsdosis worden verhoogd, dikwijls in samenspraak met de arts in de tweede lijn.]. De voornaamste ongewenste effecten van de SSRI's zijn gastro-intestinale, neurologische en psychische stoornissen (slapeloosheid, angst, agitatie, gedragsstoornissen, beven), hyponatriëmie (vooral bij associëren met diuretica), bloedingen (vooral gastro-intestinaal en bij associëren met antitrombotica, NSAID's of acetylsalicylzuur), seksuele stoornissen en serotoninesyndroom (dat bijna uitsluitend optreedt indien het SSRI met nog een ander serotonerg middel wordt gecombineerd). Paroxetine heeft anticholinerge effecten; (es)citalopram kan verlenging van het QT-interval veroorzaken. Voor de ongewenste effecten van de SSRI's wordt verwezen naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium: zie hoofdstuk 10.3. (ongewenste effecten gemeenschappelijk aan alle antidepressiva) en hoofdstuk 10.3.1.1. (ongewenste effecten specifiek voor de SSRI's).
- *TCA's*: er is qua doeltreffendheid geen evidentie om in de eerste lijn een bepaald TCA te verkiezen boven een ander. Een behandeling met een TCA moet geleidelijk worden opgestart en de dosis wordt verhoogd tot de onderhoudsdosis bereikt wordt. De onderhoudsdosis van TCA's is in de ambulante praktijk lager dan bij opgenomen patiënten. De voornaamste ongewenste effecten van de TCA's zijn gewichtstoename, anticholinerge effecten, cardiovasculaire effecten (hypotensie, tachycardie, aritmie: let vooral op bij ouderen!) en seksuele stoornissen. Amitriptyline is sederend, terwijl nortriptyline eerder stimulerend is. Bij overdosering geven TCA's, meer dan SSRI's en de meeste andere antidepressiva, aanleiding tot een aantal problemen, met soms fatale ritmestoornissen: TCA's zijn dan ook in de eerste lijn gecontra-indiceerd bij belangrijk risico van zelfdoding. Voor de ongewenste effecten van de TCA's wordt verwezen naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium: zie hoofdstuk 10.3. (ongewenste effecten gemeenschappelijk aan alle antidepressiva) en hoofdstuk 10.3.2.1. (ongewenste effecten specifiek voor de TCA's).
- *Antidepressiva behorend tot andere klassen dan SSRI's en TCA's* (zoals MAO-inhibitoren): dit zijn volgens de richtlijn geen eerstekeuzemiddelen voor de aanpak van depressie in de eerste lijn; ze hebben geen meerwaarde t.o.v. SSRI's of TCA's, of ze vertonen meer ongewenste effecten.
- Een respons op de antidepressieve behandeling wordt meestal gezien tussen 2 en 6 weken na starten van de behandeling.
- Ter preventie van recidieven wordt bij goede respons aanbevolen om de medicamenteuze behandeling gedurende minstens 6 maanden voort te zetten, gedurende minstens twee jaar bij patiënten met hoog risico van recidieven.
- Omwille van het risico van ontweningsverschijnselen (slaapstoornissen, agitatie, angst...) moet stoppen van antidepressiva bij voorkeur geleidelijk gebeuren over een periode van minstens 4 weken. Het risico van ontweningsverschijnselen is hoger naargelang de behandelingsduur langer is. Of dit risico hoger is voor stoffen met een korte halfwaardetijd (bv. paroxetine), is niet duidelijk. Bij ernstige ontweningsverschijnselen kan herstarten van het antidepressivum of terug verhogen van de dosis nodig zijn.

### *Benzodiazepines*

Bij depressie met angst of agitatie kan het in uitzonderlijke gevallen nuttig zijn om bij het begin van de antidepressieve behandeling kortdurend een benzodiazepine te associëren. Wanneer een benzodiazepine langer dan twee weken toegediend werd, dient men deze geleidelijk af te bouwen omwille van het risico van derving bij bruusk stoppen. [Zie ook 10.1.1. in het Repertorium].

### **Antipsychotica**

Antipsychotica hebben geen plaats bij de aanpak van depressie in de eerste lijn. Associëren van een antipsychoticum aan een antidepressivum heeft slechts een beperkt positief effect en geeft een belangrijk risico van ongewenste effecten. [Zie ook 10.2. in het Repertorium].

### **Depressie bij ouderen**

Gezien het hoge risico van cardiale en anticholinerge ongewenste effecten met TCA's bij ouderen, gaat de voorkeur naar een SSRI, tenzij bij patiënten met ziekte van Parkinson of met groot risico van gastro-intestinale bloeding waarbij de voorkeur gegeven wordt aan een TCA, liefst nortriptyline dat minder anticholinerge effecten en orthostatische hypotensie geeft dan amitriptyline. Bij oudere patiënten met ernstige comorbiditeit of ouder dan 80 jaar wordt aanbevolen om de medicamenteuze behandeling te starten aan een lagere dosis (de helft van de gebruikelijke dosis). De tijd nodig voor een respons kan oplopen tot 12 weken.

### **Een meta-analyse<sup>3,4</sup>**

#### **Samenvatting**

Een recente netwerkmeta-analyse (*The Lancet*) onderzocht de werkzaamheid en aanvaardbaarheid (gemeten aan de hand van de studie-uitval) van 21 antidepressiva bij de behandeling van volwassenen met majeure depressie (*major depressive disorder*, gediagnosticeerd volgens standaard diagnostische criteria). Het ging om 2 TCA's en 19 antidepressiva behorend tot de andere klassen. De meta-analyse bevestigt dat in de gerandomiseerde studies bij patiënten met ernstige majeure depressie, antidepressiva werkzaam zijn dan placebo, en ze toont onderlinge verschillen in werkzaamheid en aanvaardbaarheid voor de verschillende antidepressiva. Zoals in vorige analyses vallen een aantal problemen en beperkingen op: enerzijds de hooguit matige kwaliteit en bewijskracht van de studies, anderzijds de beperkte extrapoleerbaarheid van de resultaten door de opzet van de studies (vooral patiënten met ernstige majeure depressie, korte studieduur...). De beschikbare gerandomiseerde studies en hun meta-analyses laten veel vragen onbeantwoord in verband met de beste aanpak van een patiënt in de dagelijkse praktijk.

In *The Lancet* verschenen online op 21 februari 2018 de resultaten van een netwerkmeta-analyse naar de werkzaamheid en aanvaardbaarheid (gemeten aan de hand van de studie-uitval) van 21 antidepressiva (2 TCA's en 19 antidepressiva behorend tot de andere klassen) bij de behandeling van majeure depressie bij volwassenen.<sup>3,4</sup>

- De kwaliteit van de evidentie van de gevonden uitkomsten varieerde voor de verschillende antidepressiva van “zeer laag” tot “matig” (GRADE-systeem). Het risico van bias werd gequoteerd als “matig tot hoog” voor 82% van de studies.
- Analyse van de placebogecontroleerde studies toonde dat de werkzaamheid (aantal patiënten die een reductie van minstens 50 % vertoonden op een depressieschaal) voor alle antidepressiva groter was dan voor placebo; de auteurs beschouwden de effect-grootte meestal als “bescheiden”. De studie-uitval voor gelijk welke reden verschilde voor vele antidepressiva niet van placebo; wanneer enkel studie-uitval omwille van ongewenste effecten werd beschouwd, scoorden alle antidepressiva slechter dan placebo.
- Analyse van de direct vergelijkende studies toonde dat sommige antidepressiva (zoals escitalopram, mirtazapine, paroxetine, agomelatine en sertraline) een relatief hogere werkzaamheid en hogere aanvaardbaarheid hadden dan de andere. Daarentegen hadden reboxetine, trazodon en fluvoxamine een relatief lagere werkzaamheid en lagere aanvaardbaarheid dan de andere antidepressiva. De auteurs van de meta-analyse vonden wel weinig verschil tussen de verschillende antidepressiva, waarschijnlijk omdat de betrouwbaarheidsintervallen rond de parameters voor doeltreffendheid zeer breed waren.

## Enkele commentaren<sup>2-6</sup>

- Het is opvallend dat agomelatine in deze meta-analyse goed scoort qua werkzaamheid en aanvaardbaarheid, terwijl meerdere (onafhankelijke) bronnen stellen dat agomelatine een negatieve risico-batenverhouding heeft [zie Folia januari 2016] en Minerva<sup>5,6</sup>.
- De netwerkmeta-analyse toont nog maar eens dat de beschikbare klinische studies over antidepressiva bij volwassenen met majeure depressie een aantal problemen stellen. Enerzijds is de kwaliteit van de studies hooguit matig. Anderzijds beperkt de opzet van de studies de extrapoleerbaarheid van de resultaten: het gaat om populaties van vooral patiënten met ernstige majeure depressie, om een korte studieduur (veel korter dan de behandelingsduur van “meerdere maanden” die aanbevolen wordt), en het eindpunt is een symptoomscore op een depressieschaal maar niet bv. het sociaal of beroepsmatig functioneren op langere termijn.
- Voor antidepressiva is gekend dat er een belangrijk probleem is van publicatiebias: dit betekent dat onderzoeken met een negatief of niet-significant resultaat minder vaak worden gepubliceerd. In de meta-analyse werden ook niet-gepubliceerde studies geïnccludeerd, maar waarschijnlijk zijn niet alle niet-gepubliceerde studies teruggevonden.
- Een editoriaal in de BMJ<sup>7</sup> wijst erop dat de bevindingen van deze meta-analyse de oproep “meer mensen moeten antidepressiva krijgen” in sommige media in het Verenigd Koninkrijk niet wettigen. De in de meta-analyse geïnccludeerde studies richten zich niet op de vraag wie nu precies medicamenteus moet behandeld worden: richtlijnen zoals deze van Domus Medica trachten deze vraag te beantwoorden. Het editoriaal in de BMJ trekt de aandacht op de (gekende) belangrijke placebo-respons bij depressie: bij behandeling met een antidepressivum verbetert de meerderheid van de patiënten niet ten gevolge van de gekozen medicatie maar wel door spontane remissie en het placebo-effect.
- Analyses zoals deze laten niet toe een uitspraak te doen over het effect bij de patiënt zoals hij zich aanbiedt. In hoeverre de hier gevonden verschillen tussen de antidepressiva in de praktijk klinisch relevant zijn, is moeilijk te duiden. In de dagelijkse praktijk wordt de keuze van een antidepressivum mee bepaald in functie van patiëntfactoren (comorbiditeit, voorgeschiedenis), ervaring van de arts met het geneesmiddel, en de ongewenste effecten, interacties en kostprijs van het antidepressivum, maar ook het risico bij overdosering. Evenmin laten dergelijke analyses toe iets te zeggen over de plaats van antidepressiva in de globale aanpak van de patiënt met depressie, waarbij ook psychosociale interventies belangrijk zijn. Heel belangrijk is dat de resultaten van deze netwerkmeta-analyse niet te extrapoleren zijn naar de volwassene met minder ernstige vormen van depressie, bij wie de plaats van antidepressiva in vraag wordt gesteld.

## Conclusie

De hier besproken richtlijn beveelt aan om bij “milde (tot matige) depressie” zeker niet routinematig antidepressiva voor te schrijven; bij “matige tot ernstige depressie” zijn ze wel aangewezen, met als eerste keuze in de eerste lijn, een SSRI of een TCA. Zeker voor matige tot ernstige depressie wordt een belangrijke plaats toegekend aan psychologische ondersteuning. Van bij de start van de behandeling is het belangrijk aandacht te hebben voor de mogelijke problemen bij stopzetten van de behandeling. De meta-analyse spreekt de aanbeveling om bij ernstige vormen van depressie steeds een antidepressivum te starten, niet tegen maar bevestigt alleen dat in gerandomiseerde studies over ernstige majeure depressie, de antidepressiva het beter doen dan placebo.

**Nota.** De richtlijn en de netwerkmeta-analyse gaan niet over het gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten met depressie. Voor geen enkel antidepressivum is de doeltreffendheid bij kinderen en adolescenten voldoende bewezen, tenzij misschien voor fluoxetine. Daarenboven is, vooral bij de start van de behandeling met antidepressiva bij jongeren, een verhoogd risico van zelfmoordgedachten en automutilatie vastgesteld [zie Folia november 2015].

## Specifieke bronnen

1 Declercq T, Habraken H, van den Ameele H, Callens J, De Lepeleire J en Cloetens H. Depressie bij volwassenen. Richtlijn van Domus Medica, via <https://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/depressie.html>.

2 De aanbeveling is ondersteund door SSMG, en beschikbaar in het Frans ("La dépression chez l'adulte) via <http://www.ssmg.be/publications/recommandations-de-bonne-pratique>

3 Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet* 2018;391:1357-66 (online 21 februari 2018) (doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7)

4 Parikh SV en Kennedy SH. More data, more answers: picking the optimal antidepressant. *The Lancet* 2018;391:1333-4 (online 21 februari 2018) (doi: 10.1016/S0140-6736(18)30421-5)

5 Habraken H. Agomelatine... (editoriaal) *Minerva* 2012;11:105

6 Habraken H. Wat is het antidepressieve effect van agomelatine? (bondige bespreking) *Minerva* 15/12/2014

7 McCormack J en Korownyk. Effectiveness of antidepressants. Editorials. *BMJ* 2018;360:k1073 (doi:10.1136/bmj.k1073)

## Zwangerschap en borstvoeding: aanpak van obstipatie

De aanpak van obstipatie bij een zwangere vrouw of een vrouw die borstvoeding geeft berust voornamelijk op voedings- en hygiëne maatregelen. Indien deze maatregelen ontoereikend zijn, kan een behandeling met een laxativum overwogen worden. Zwelmiddelen en osmotische laxativa (macrogolpreparaten, lactulose, lactitol en sorbitol, maar geen osmotische laxativa op basis van minerale zouten) zijn eerstekeuzelaxativa en kunnen gedurende de ganse duur van de zwangerschap en borstvoeding ingenomen worden omdat ze geen risico inhouden voor de foetus en het borstgevoede kind. Vloeibare paraffine, bisacodyl en senna (contactlaxativa) kunnen alleen punctueel gebruikt worden in geval van ernstige obstipatie bij falen van zwelmiddelen of osmotische laxativa, en dit slechts voor een zeer korte periode. Rectale laxativa mogen alleen occasioneel gebruikt worden om snelle verlichting van distale obstipatie te bekomen. Laxativa op basis van minerale zouten, de andere contactlaxativa, linaclotide, prucalopride en ricinusolie worden afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

De aanpak van obstipatie bij een zwangere vrouw of een vrouw die borstvoeding geeft berust voornamelijk op voedings- en hygiëne maatregelen, net als bij elke andere patiënt. Deze maatregelen omvatten vooral voldoende inname van vocht en voedingsvezels, voldoende beweging en het niet negeren van de defecatie-drang. Wanneer deze maatregelen ontoereikend zijn, kan behandeling met een laxativum overwogen worden.<sup>1</sup> In dit artikel wordt ingegaan op de plaats van de verschillende laxativa bij de behandeling van obstipatie bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, rekening houdende met de gegevens omtrent hun veiligheid uit dierstudies en epidemiologische studies.

### Zwangerschap

Hormonale veranderingen tijdens de zwangerschap en de aanwezigheid van ijzer in vitaminepreparaten voor zwangeren kunnen het optreden van obstipatie bevorderen. Wanneer voedings- en hygiëne maatregelen (zie hoger) onvoldoende zijn, zijn zwelmiddelen en osmotische laxativa de eerstekeuzebehandeling.

### Zwelmiddelen

#### *Plaatsbepaling*

Zwelmiddelen zijn één van de eerstekeuzebehandelingen van obstipatie bij zwangere vrouwen.<sup>1,2</sup> Tot de zwelmiddelen behoren vooral psyllium (*Plantago ovata* of ispaghul) en sterculia, die als vergunde geneesmiddelen zijn te verkrijgen, naast als talrijke voedingssupplementen. Voldoende vochtinname is noodzakelijk bij gebruik van deze middelen. Zwelmiddelen mogen gebruikt worden gedurende de ganse zwangerschap.<sup>1-3</sup>

#### *Veiligheidsgegevens*

Er zijn zeer weinig gegevens over hun veiligheid tijdens de zwangerschap maar de lange gebruikservaring en het feit dat ze (bijna) niet geresorbeerd worden ter hoogte van de intestinale mucosa zijn redenen om aan te nemen dat ze geen teratogeen of toxisch effect hebben bij de foetus.<sup>1-3</sup>

### Osmotische laxativa (met uitzondering van laxativa op basis van minerale zouten)

#### *Plaatsbepaling*

Macrogolpreparaten, lactulose, sorbitol en lactitol zijn, zoals de zwelmiddelen, één van de eerstekeuzebehandelingen van obstipatie bij zwangere vrouwen. Door hun verwaarloosbare systemische resorptie en de afwezigheid van signalen van foetale toxiciteit, mogen macrogolpreparaten, lactulose, sorbitol en lactitol inderdaad gebruikt worden tijdens de ganse duur van de zwangerschap.<sup>1-4</sup>

In het BCFI worden de laxativa op basis van minerale zouten voor oraal gebruik (zie hoofdstuk 3.5.3.3. van het Repertorium) gegroepeerd onder de osmotische laxativa. Deze zijn geen eerstekeuzebehandeling en worden verder besproken.

#### *Veiligheidsgegevens*



Er zijn zeer weinig studies over hun gebruik tijdens de zwangerschap. De weinige studies bij het dier tonen geen teratogeen of toxisch effect bij de foetus.<sup>1-4</sup> Er is een lange gebruikservaring bij zwangere vrouwen, zonder signaal van toxiciteit bij de foetus.<sup>1,2,4</sup> Bovendien is hun systemische resorptie verwaarloosbaar waardoor noch bij de zwangere vrouw noch bij de foetus systemische effecten te verwachten zijn.<sup>1-4</sup>

## Vloeibare paraffine

### *Plaatsbepaling*

Vloeibare paraffine is een lubrifiërend laxativum. Gezien vloeibare paraffine niet wordt geresorbeerd, kan punctueel gebruik gedurende zeer kort tijd overwogen worden.<sup>1-3</sup> Langdurig gebruik moet vermeden worden omwille van het risico van verminderde resorptie van vetoplosbare vitaminen.<sup>1,3,4</sup> Daarnaast kan vloeibare paraffine anale irritatie veroorzaken waarmee moet rekening worden gehouden bij zwangere vrouwen, die gevoeliger zijn voor hemorroïdale problemen.<sup>4</sup>

### *Veiligheidsgegevens*

Er zijn onvoldoende gegevens om het potentiële risico voor de foetus te kunnen evalueren.<sup>4</sup>

## Contactlaxativa

### *Plaatsbepaling*

Contactlaxativa worden alleen gebruikt als laatste optie, voor punctueel gebruik, in geval van persisterende obstipatie resistent tegen de eerstekeuzelaxativa. Voor de zwangere vrouw kan gekozen worden voor senna of bisacodyl. De andere contactlaxativa zijn niet aan te bevelen.

Ricinusolie (niet vergund als geneesmiddel maar beschikbaar in de apotheek) is gecontra-indiceerd tijdens de ganse duur van de zwangerschap.<sup>1</sup>

### *Veiligheidsgegevens*

Ook buiten de zwangerschap is er met alle contactlaxativa een risico van gewenning en afhankelijkheid en ze irriteren de intestinale mucosa (zie ook hoofdstuk 3.5.4. in het Repertorium).<sup>1</sup>

De beschikbare gegevens over de veiligheid van senna tijdens de zwangerschap zijn geruststellend.<sup>1,2,4</sup> Er is een lange gebruikservaring met bisacodyl, en er is geen bewijs van teratogeniteit of foetale toxiciteit bij het dier.<sup>3</sup> Voor sommige andere contactlaxativa ontbreken gegevens, voor andere is er een risico van teratogeniteit of toxiciteit voor de foetus bij het dier (zie **+ meer info**).

Ricinusolie heeft een abortieve werking en stimuleert de uteruscontracties. Daarnaast bestaat er twijfel over een risico van congenitale afwijkingen.<sup>1</sup>

## Laxativa voor rectaal gebruik

### *Plaatsbepaling*

Een rectaal laxativum kan gebruikt worden voor een snelle verlichting van distale obstipatie. Suppositoria op basis van glycerine zijn te verkiezen. Gezien zwangere vrouwen gevoeliger zijn voor hemorroïdale problemen, dient rekening te worden gehouden met het risico van anale irritatie bij gebruik van rectale laxativa.<sup>1</sup>

### *Veiligheidsgegevens*

Dierstudies met glycerine wijzen niet op een teratogeen of toxisch effect bij de foetus. De gegevens over gebruik bij zwangere vrouwen zijn schaars maar glycerine wordt reeds lang gebruikt, en het lijkt bij kortdurend, punctueel gebruik veilig voor de foetus.<sup>1-4</sup> Voor de andere rectale laxativa (op basis van docusaat of minerale zouten) ontbreken gegevens.

## Laxativa op basis van minerale zouten

### *Plaatsbepaling*

Laxativa op basis van minerale zouten voor oraal gebruik (fosfaten of sulfaten) worden afgeraden voor de behandeling van obstipatie tijdens de zwangerschap.

### **Veiligheidsgegevens**

Gegevens over hun veiligheid bij het dier ontbreken. Ze zijn weinig bestudeerd bij de zwangere vrouw aangezien ze hoofdzakelijk gebruikt worden ter voorbereiding van een onderzoek of heelkundige ingreep ter hoogte van het abdomen. Ze kunnen leiden tot belangrijke dehydratie en elektrolytenstoornissen (verstoring van de kaliëmie en natriëmie), vooral bij langdurig gebruik (zie ook hoofdstuk 3.5.3.3. in het Repertorium).<sup>1</sup>

### **Linaclotide**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van linaclotide bij de zwangere vrouw. Het gebruik ervan wordt afgeraden tijdens de ganse duur van de zwangerschap.<sup>3</sup>

### **Prucalopride**

Prucalopride is af te raden tijdens de ganse duur van de zwangerschap omwille van gevallen van spontane abortus die gezien werden tijdens klinische proeven en van vermoeden van een risico van misvormingen.<sup>1-3</sup> Een oorzakelijk verband werd echter niet aangetoond (zie ook hoofdstuk 3.5.5. in het Repertorium).<sup>1</sup> Gegevens bij het dier wijzen niet op een teratogeen effect!<sup>4</sup>

### **Borstvoeding**

#### **Plaatsbepaling**

De aanbevelingen omtrent medicamenteuze behandeling van obstipatie tijdens de periode van borstvoeding zijn dezelfde als deze tijdens de zwangerschap: zwelmiddelen en osmotische laxativa (met uitzondering van laxativa op basis van minerale zouten) zijn de eerste keuze, na falen van voedings- en hygiëne maatregelen. Vloeibare paraffine en contactlaxativa (bisacodyl) mogen slechts gebruikt worden als laatste optie, na falen van de eerstekeuzelaxativa en voor een zeer kortdurende behandeling. Voor een snelle verlichting van distale obstipatie kunnen suppositoria op basis van glycerine overwogen worden. Orale laxativa op basis van minerale zouten, linaclotide en prucalopride zijn af te raden gedurende de periode van borstvoeding.<sup>1-3</sup>

#### **Veiligheidsgegevens**

Er zijn weinig of geen gegevens over het gebruik van de verschillende klassen laxativa tijdens de periode van borstvoeding.

### **Bronnen**

<sup>1</sup> Patientes enceintes constipées. La Revue Prescrire 2013, 33 : 629-636.

<sup>2</sup> Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), via <https://lecrat.fr/> (consulté pour la dernière fois le 07/03/2018)

<sup>3</sup> Lareb, via [https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC\\_Laxantia](https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Laxantia) en [https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/#TOC\\_Laxantia1](https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/#TOC_Laxantia1) (laatste maal geraadpleegd op 07/03/18)

<sup>4</sup> *A Reference Guide To Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation* 10th edition: Gerald G Briggs BPharm, Roger K Freeman MD.: version électronique.

<sup>5</sup> LactMed, via <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm> (laatste maal geraadpleegd op 07/06/18).

Goed om te weten

## **Elektronisch voorschrijven nog niet verplicht op 1 juni 2018** □

De wettelijke verplichting tot elektronisch voorschrijven, die voorzien was op 1 juni 2018 door het RIZIV [zie GOW 7 december 2017], zal pas later in voege treden. De juridische procedure voorafgaand aan de verplichting is immers nog niet afgerond. In afwachting van de publicatie van het besluit wordt elektronisch voorschrijven wel sterk aangemoedigd. Voor meer informatie zie Nieuwsbericht RIZIV 28 mei 2018

### **Specifieke bron**

<http://www.riziv.fgov.be/nl/nieuws/Paginas/elektronisch-voorschrijven-20180528.aspx#.Ww00ck27qM8>

## Recente informatie juni 2018

### Nieuwigheden in de eerste lijn

- ibuprofen + codeïne
- alprostadil crème
- Hedera helix

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir
- indigokarmijn

### Schrappingen

- lithiumsuccinaat + zink
- Echinacea purpurea + Serenoa repens
- malathion

### Andere wijzigingen

- vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest

▼: 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

#### ibuprofen + codeïne

Een nieuw associatiepreparaat op basis van ibuprofen 400 mg + codeïne 30 mg **Brufen Codeïne®**, hoofdstuk 8.3.2.) is op de markt gebracht. Deze specialiteit heeft als indicatie de behandeling van milde tot matige pijn bij volwassenen, die niet verlicht wordt door paracetamol of ibuprofen. Kleinschalige oude studies voor verschillende indicaties (vooral postoperatoir) toonden een voordeel van de associatie ten opzichte van placebo of ibuprofen alleen. De farmacokinetische eigenschappen van de twee actieve bestanddelen zijn vergelijkbaar (piekplasmaconcentratie en halfwaardetijd). De verwachte ongewenste effecten, contra-indicaties en gebruiksvoorzorgen zijn deze van de twee moleculen. Het BCFI is van oordeel dat de plaats van een dergelijke associatie niet duidelijk is en dat het gebruik ervan beperkt moet zijn in de tijd. Bij pijn is gebruik van preparaten met één actief bestanddeel te verkiezen. Het associëren van codeïne met ibuprofen zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan ouderen, bij wie het risico van gastro-intestinale bloeding door ibuprofen en het risico van obstipatie, sedatie en verwardheid door codeïne verhoogd is. Voorzichtigheid is geboden bij nier-, hart- en/of leverinsufficiëntie.<sup>1</sup> De prijs bedraagt € 9,25 voor 30 tabletten.

#### alprostadil crème

De specialiteit op basis van alprostadil in crème voor urethraal gebruik **Vytaros®**, hoofdstuk 7.3.3.) is terug op de markt na terugtrekking in 2016. De specialiteit heeft als indicatie de behandeling van erectiedisfunctie en wordt als crème op de top van de penis (*meatus*) aangebracht. Lokale ongewenste effecten kunnen optreden: priapisme, branderig gevoel, tintelingen. De contra-indicaties zijn: risico van priapisme (sikkelcelanemie, leukemie, multipel myeloom...), penismisvorming, hypotensie, myocardinfarct, syncopes, risico van trombose, lokale infectie. De prijs bedraagt € 52 voor 4 toedieningen.

#### Hedera helix

Hedera helix (droog extract van klimopblad) (**Pulmocap Hedera®**, hoofdstuk 4.2.2.4.) is een nieuw mucolyticum en expectorans, onder vorm van siroop. Het nut van mucolytica en expectorantia bij hoest met fluimen of in de preventie van exacerbaties bij COPD is niet bewezen. Zoals alle geneesmiddelen uit deze klasse is Hedera helix gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 2 jaar. De prijs bedraagt € 11,96 voor 200 ml.

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir

De associatie voxilaprevir + sofosbuvir + velpatasvir (**Vosevi**®▼, hoofdstuk 11.4.5.) is een nieuwe associatie van direct werkende antivirale middelen, met één nieuw actief bestanddeel (voxilaprevir). De specialiteit heeft als indicatie de behandeling van chronische hepatitis C. Placebo-gecontroleerde studies bij patiënten die nooit een behandeling kregen of die niet reageerden op een eerdere behandeling met direct werkende antivirale middelen, toonden een eradicatiegraad van meer dan 90%. Deze resultaten worden reeds na 8 weken behandeling bekomen bij patiënten die nooit een behandeling kregen, en na 12 weken bij patiënten die reeds een andere behandeling kregen. Het EMA heeft deze associatie vergund omdat ze een kortere behandelingsduur zou toelaten dan de andere direct werkende antivirale middelen (8 weken in plaats van 12 weken). De Amerikaanse FDA daarentegen is van oordeel dat de behandelingsduur van 8 weken niet aangewezen is omdat uit vergelijkend onderzoek is gebleken dat de nieuwe combinatie toegediend gedurende 8 weken misschien niet zo doeltreffend is als de associatie sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa®) toegediend gedurende 12 weken. De meest frequente ongewenste effecten zijn hoofdpijn, nausea, diarree, myalgie en verhoging van totaal bilirubine. De direct werkende antivirale middelen kunnen leiden tot vele medicamenteuze interacties, onder andere via de CYP-iso-enzymen en P-gp. Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine, dabigatran of ethinylestradiol (langs orale weg of vaginale ring) is gecontra-indiceerd, evenals gelijktijdig gebruik van sterke P-gp-inductoren of CYP-iso-enzymen. Aangezien ernstige bradycardie is gerapporteerd bij gebruik van amiodaron, wordt gelijktijdige behandeling afgeraden. Een risico van reactivatie van hepatitis B werd gezien met andere direct werkende antivirale middelen [zie Folia maart 2017]; dit risico is niet gekend voor Vosevi®. Het EMA heeft het verantwoordelijke bedrijf gevraagd om extra studies uit te voeren bij patiënten met antecedenten van hepatocellulair carcinoom, dit naar aanleiding van een signaal van vroegtijdig heroptreden van de leverkanker met andere direct werkende antivirale middelen. Zoals voor de andere direct werkende antivirale middelen bestaat er onduidelijkheid over de doeltreffendheid op de complicaties van hepatitis C en over de veiligheid op lange termijn. Gezien de zeer hoge kostprijs is het gebruik van deze geneesmiddelen momenteel beperkt. De dosering bedraagt 1 tabl./d gedurende 8 tot 12 weken. De prijs voor 8 weken behandeling bedraagt € 38.404.<sup>2,3,4,5</sup>

### indigokarmijn

Indigokarmijn (**Indigokarmijn Serb**®, hoofdstuk 19.4.) is een nieuw diagnosticum voor intra-operatief gebruik.

## Schrappingen

### lithiumsuccinaat + zink

De associatie lithiumsuccinaat + zinksulfaat (**Efalith**®, hoofdstuk 15.12.), een geneesmiddel gebruikt voor lokale toepassing bij seborrhoïsche dermatitis, is uit de markt genomen.

### Echinacea purpurea + Serenoa repens

De associatie Echinacea purpurea + Serenoa repens (**Urgenin**®, hoofdstuk 7.4.) is uit de markt genomen. Deze associatie werd zonder argumenten gebruikt bij de behandeling van mictiestoornissen wegens benigne prostaathypertrofie bij de man, en bij cystalgie en blaasinstabiliteit bij de vrouw. De aanpak van prostaathypertrofie en van urine-incontinentie wordt besproken in de Transparantiefiches Mictieklachten bij mannen (BPH) en Incontinentie voor urine.

### malathion

Malathion (**Prioderm**®, hoofdstuk 15.1.5.), een geneesmiddel gebruikt bij hoofdluizen, is uit de markt genomen. Voor de behandeling van hoofdluizen is, als geneesmiddel vergund preparaat, enkel nog de associatie malathion 0,5% + permethrine 1% + piperonylbutoxide 4% op de markt. Deze associatie wordt afgeraden vanwege het risico van resistentie en toxiciteit. Dimeticon en mechanische verwijdering door

de "nat-kam methode" zijn doeltreffend en zijn de eerste keuze omwille van hun werkzaamheid, afwezigheid van toxiciteit en afwezigheid van risico van resistentie. <sup>6</sup> Het gebruik van geneesmiddelen ter preventie van hoofdluizen heeft geen zin en is af te raden.

## Andere wijzigingen

### vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest

**Wijziging vanaf 1 juli 2018 in de vaccins die gratis worden aangeboden door de Vlaamse Gemeenschap :** voor de **vaccinatie tegen difterie, tetanus en kinkhoest van adolescenten** (14 tot 16 jaar) **en van volwassenen** (herhalingsinenting om de 10 jaar, zwangere vrouwen, cocoonvaccinatie, volwassenen die werken met kleine kinderen), wordt **Triaxis®** gebruikt (in plaats van tevoren Boostrix®). Net als Boostrix®, bevat Triaxis® een gereduceerde hoeveelheid difterie- en tetanusantoxine en *Bordetella pertussis*-antigenen. Triaxis® is enkel beschikbaar via de Vlaamse Gemeenschap en kan niet verkregen worden via een officina-apotheek. In de Federatie Wallonië-Brussel blijft Boostrix® gratis ter beschikking voor vaccinatie tegen difterie, tetanus en kinkhoest van adolescenten en zwangere vrouwen.

## Specifieke bronnen

- 1 Rapport public d'évaluation Antarène Codéine®, Afsaps,  
[http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/280c0fe40a2c9cc2ddb4a78f708ae5fa.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/280c0fe40a2c9cc2ddb4a78f708ae5fa.pdf)
- 2 Maryvet end Vosevi-two new combinations for chronic HCV infection. Med Lett Drugs Ther. 2017 Oct 9;59(1531):166-70.  
<https://secure.medicalletter.org/TML-article-1531b>
- 2 NEMI, Bourlière et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection.  
[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613512?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613512?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
- 3 EMA European public assessment report Vosevi [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/004350/WC500235376.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004350/WC500235376.pdf)
- 4 Vosevi® RCP [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004350/WC500235373.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004350/WC500235373.pdf)
- 5 "Pédiculose du cuir chevelu" Rev Prescrire 2017 ; 37 (402) : 291-293.  
<http://www.prescrire.org/Fr/018DA5FD82524C1869DFDA33AE03E0AE/Download.aspx>

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Febuxostat: twijfels over de cardiovasculaire veiligheid blijven bestaan na publicatie van de CARES-studie

Er bestaan reeds langer twijfels over de cardiovasculaire veiligheid van het antijichtmiddel febuxostat. In een recent gepubliceerde postmarketingstudie daarover (CARES) was er met febuxostat, ten opzichte van allopurinol, geen verschil in het primaire (samengestelde) cardiovasculaire eindpunt, maar er was bij analyse van de afzonderlijke eindpunten wel een toename van de totale en cardiovasculaire mortaliteit. Hoewel er op dit ogenblik geen verklaring is voor deze risicotename, versterken deze bevindingen de conclusie dat, indien beslist wordt om bij jichtpatiënten een xanthine-oxidase-inhibitor te starten, febuxostat slechts een tweede keuze is, na allopurinol.

In de Folia van januari 2018 werd de risico-batenverhouding van de xanthine-oxidase-inhibitor febuxostat (Adenuric®), 5 jaar na commercialisering, geëvalueerd, met als conclusie: *“Het BCFI is van oordeel dat febuxostat ook na 5 jaar slechts een tweede keuze blijft bij jicht, bijvoorbeeld bij intolerantie of contra-indicatie voor allopurinol... Het risico van overgevoeligheidsreacties en de cardiovasculaire veiligheid blijven aandachtspunten.”* In verband met de cardiovasculaire veiligheid werd verwezen naar twee post-marketingstudies (CARES en FAST) waarvan de resultaten toen nog niet bekend waren. De resultaten van de CARES-studie, waarvan de uitvoering was geëist door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* en die gesponsord werd door de fabrikant, zijn ondertussen gepubliceerd.<sup>1</sup> Deze gerandomiseerde, dubbelblinde, *non-inferiority* studie bij 6.190 patiënten met jicht en belangrijke cardiovasculaire comorbiditeit vergeleek febuxostat met allopurinol en had als samengesteld primair eindpunt: ‘cardiovasculaire sterfte, niet-fataal MI of CVA, of instabiele angor met dringende revascularisatie’. Na een mediane follow-up van 32 maanden was de incidentie van het primaire eindpunt (ongeveer 10% in beide groepen) niet verschillend tussen de twee groepen (febuxostat was dus *“non inferior”*). Analyse van de afzonderlijke eindpunten toonde daarentegen een toename van de totale mortaliteit in de febuxostatgroep, dit door een toename van de cardiovasculaire sterfte [relatief risico 1,34; 95%-BI 1,03 tot 1,73]. De onderzoekers konden geen verklaring vinden voor deze bevinding.

**Conclusie van het BCFI.** De resultaten van de CARES-studie versterken de stelling dat, indien besloten wordt om bij jichtpatiënten een xanthine-oxidase-inhibitor te starten, febuxostat een tweede keuze is, na allopurinol. [i.v.m. jicht, zie ook Repertorium hoofdstuk 9.3. en Transparantiefiche “Jicht”].

### Specifieke bronnen

1 White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* 2018;378:1200-10 (doi:10.1056/NEJMoa1710895)

#### Colofon

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

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

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

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

#### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.