

Hartfalen: S1P-receptormodulatoren

7422

Afkorting:

CI: contra-indicatie

MI: myocard infarct

MS: multiple sclerose

NYHA: New York Heart Association

RISK: Reperfusion Injury Salvage Kinase

SAFE: Surviving Activating Factor Enhancement

S1P: sphingosine-1-fosfaat

Spm: slagen per minuut

Datum literatuursearch: 02-11-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken. Er zijn geen studies die daadwerkelijk een verergering van hartfalen laten zien of een klinisch relevante bradycardie na afloop van geprotocolleerde observatie.

Het meeste onderzoek naar cardiale effecten is gedaan bij fingolimod. Deze studies beschrijven dat bradycardie bij de eerste dosis voor kan komen [Gold 2014, Kappos 2010], maar dat dit altijd binnen de eerste 6 uur gebeurt, van voorbijgaande aard en asymptomatisch is en/of er geen klinisch relevant effect is [Calabresi 2013, Cohen 2010]. In een case report is fingolimod veilig toegepast bij een patiënte met NYHA hartfalen II [Thomas 2014], maar werd ook gezien dat bradycardie mogelijk is; deze tweede case had echter een comorbiditeit die dit resultaat mogelijk heeft beïnvloedt (vagotonia) [Faber 2013]. Gegevens over eventuele bradycardie na die 6 uur of bij latere dosissen zijn er niet. Een studie over ozanimod zag ook geen klinisch relevante cardiale bijwerkingen [Tran 2018].

Op basis van de gevonden literatuur is er geen bewijs dat er bij fingolimod bradycardie optreedt na afloop van de geprotocolleerde zorg (alleen bij patiënten met vagotonie [Faber 2013]). Er zijn geen gegevens over of patiënten met hartfalen klasse III en IV na afloop van de geprotocolleerde zorg een groter risico lopen op cardiale bijwerkingen dan andere patiënten.

Ozanimod heeft een gunstiger bijwerkingenprofiel en een dosistitratie bij het starten van de behandeling. Er is daarom net als bij fingolimod geen risico op bradycardie of AV-blok buiten de geprotocolleerde zorg.

Voor siponimod en ponesimod is geen bewijs gevonden. Omdat siponimod en ponesimod net als ozanimod een S1P1- en S1P5-receptormodulator zijn, zijn de effecten waarschijnlijk te extrapoleren op basis van het werkingsmechanisme.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Ozanimod en siponimod zijn sphingosine-1-fosfaat (S1P)-receptormodulatoren die selectief binden aan de S1P1- en S1P5-receptor. Fingolimod en ponesimod zijn ook S1P-receptormodulatoren. De actieve metabooliet van fingolimod, fingolimodfosfaat werkt als een functionele antagonist van de S1P1-receptor op lymfocyten. (IM-Kennisbank KNMP)

Het cardioprotectieve effect van fingolimod wordt bewerkstelligd door het verminderen van oxidatieve stress en apoptotische effecten, het remmen van inflammatoire mediators en het verminderen van het verlies van cardiomyocyten bij hypoxie. De cardioprotectieve effecten worden onder andere gemedieerd door de RISK en SAFE pathways, geactiveerd door de S1PR1 receptor op de cardiomyocyt (1).

Echter kunnen de S1P-receptormodulatoren ook schadelijk zijn voor het hart. Door het binden aan receptoren op vooral arteriële myocyten kunnen ze leiden tot bradycardie of een verstoorde AV-geleiding. Dit effect is voorbijgaand door de internalisatie en desensitisatie van de receptor (Thomas,

2014, Gold 2014). Ozanimod is dosisafhankelijk negatief chronotroop, wat over tijd minder wordt door receptordesensitisatie. (Tran 2018)

(1) Ahmed N. Cardioprotective mechanism of FTY720 in ischemia reperfusion injury. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2019 Aug 30;30(5). doi: 10.1515/jbcpp-2019-0063. PMID: 31469655.

PICO

P(atient)	Hartfalen
I(ntervention)	Ozanimod/fingolimod/siponimod/ponesimod
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Invloed op hartfalen

Zoektermen:

PUBMED: heart failure AND (ozanimod OR fingolimod OR siponimod OR ponesimod)

EMBASE:

Heart failure [AND] fingolimod
Heart failure [AND] ozanimod
Heart failure [AND] siponimod
Heart failure [AND] ponesimod

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen die kijken naar de invloed van fingolimod, siponimod en ozanimod op hartfalen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Tran, J. Q., Hartung, J. P., Olson, A. D., Mendzelevski, B., Timony, G. A., Boehm, M. F., Peach, R. J., Gujrathi, S., & Frohna, P. A. (2018). Cardiac Safety of Ozanimod, a Novel Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulator: Results of a Thorough QT/QTc Study. Clinical pharmacology in drug development, 7(3), 263–276. RCT	Resultaten - In deze RCT is gekeken naar het effect van ozanimod op het QT-interval, cardiale repolarisatie en effect op hartslag in 113 gezonde testpersonen. 62 testpersonen hebben ozanimod (dosisescalatie van 0,25-2 mg in 14 dagen) gekregen, en 62 testpersonen kregen placebo. - Het doel van de studie was om de cardiale veiligheid van ozanimod in kaart te brengen. - Er was geen verschil in bijwerkingen of uitval door bijwerkingen tussen de ozanimod- en placebogroep. - Er was wel meer orthostatische hypotensie (8,1% bij ozanimod, 1,6% bij placebo) bij de ozanimod groep. Deze events gebeurden allemaal binnen 3-6 uur na de gift op dag 1 (ozanimod 0,25 mg) of dag 5 (ozanimod 0,5 mg) en waren voorbijgaand en asymptomatisch. - AV-blok kwam in beide groepen 1 keer voor. - De gemiddelde hartslag was consequent lager bij de ozanimod groep. Het grootste verschil op dag 1 werd op 10 uur na inname gemeten en was 8,1 spm. Op dag 5 was het grootste verschil 10,2 spm op 5 uur na inname. Bij verhoging van 1 naar 2 mg werd geen verdere verlaging van de hartslag gezien. - Dosisescalatie zorgt voor vermindering van de first-dose effecten. Dit zorgt ervoor dat er op dag 1 een kleinere daling van de hartslag is. Na dag 1 waren er geen klinisch relevante verdere dalingen in hartslag. Opmerkingen auteurs - Ozanimod heeft een veiligheidsprofiel wat gunstiger is dan voorgaande S1PR1 modulatoren. Opmerkingen SHB

	Volgens deze studie met dosisesescalatie is er minder kans op first dose effecten. De SPC van ozanimod noemt ook een titratiefase die eindigt in 0,92 mg 1x per dag. De stappen zijn vergelijkbaar als in deze studie.
Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Vollmer T, Agius MA, Kappos L, Stites T, Li B, Capiello L, von Rosenstiel P, Lublin FD. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014 Jun;13(6):545-56. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70049-3. Epub 2014 Mar 28. Erratum in: Lancet Neurol. 2013 Jun;13(6):536. PMID: 24685276. RCT (FREEDOMS II trial)	Resultaten - Er werden 1083 MS-patiënten geïnccludeerd en verdeeld over placebo, fingolimod 0,5 mg of 1,25 mg voor 24 maanden. - Patiënten met hart- en vaatziekten zijn geëxcludeerd. - Bradycardie kwam na de eerste dosis bij 2% van de 1,25 mg groep voor, tegenover 1% bij de andere groepen. Sinusbradycardie kwam niet voor bij 1,25 mg, bij <0,5% van zowel placebo als 0,5 mg. - AV-blok kwam na de eerste dosis bij 2% van de 1,25 mg groep voor, tegenover 1% bij de andere groepen. - Hypertensie kwam bij 13% (1,25 mg), 9% (0,5 mg) en 3% (placebo) voor. - De bloeddruk nam tijdens de behandeling toe met 3,38/0,95 in de 1,25 groep, 3,89/1,51 mmHg in de 0,5 groep ten opzichte van -0,54/-1,40 bij placebo. - Er werd geen verschil gevonden in LVEF in baseline en 3,12 en 24 maanden later tussen de 3 groepen. - Extra monitoring na de eerste 6 uur na de eerste gift was nodig bij 19% van de 1,25 mg, 15% van de 0,5 mg fingolimod groep en 2% bij placebo. - De verlaging van hartslag was dosisafhankelijk en begon bij 2 uur na de gift, en was het laagst na 4-6 uur. De max verlaging was 8,5 spm op 5 uur na de eerste dosis voor de 0,5 groep. De 1,25 groep had een daling van 12,4 spm. - Er werden geen andere cardiale afwijkingen gevonden zoals tachycardie of atriumfibrilleren. Het ECG was vergelijkbaar tussen de 3 groepen na 3 maanden. Opmerkingen auteurs - Fingolimod geeft een risico op bradycardie en AV-blok. Artsen moeten waakzaam zijn bij cardiale risicopatiënten. - Er is in deze studie uitgebreid gekeken naar cardiale bijwerkingen van fingolimod. Er werden geen verschillen tussen groepen gevonden die klinisch relevant waren wat betreft cardiale bijwerkingen. Opmerkingen SHB - Patiënten met HF waren geëxcludeerd - Ondanks dat verhoogde monitoring nodig was (19 vs 15 vs 2%), werd dit niet als klinisch significant beschouwd door de auteurs - Er is geen verschil gevonden in LVEF, wat een maat is voor hartfalen.
Gold, R., Comi, G., Palace, J. et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. J Neurol 261, 267–276 (2014).	Resultaten - RCT onder 2417 MS-patiënten die behandeld werden met 0,5 mg fingolimod per dag voor 4 maanden. - Het doel was om te kijken naar de korte termijn-veiligheid en tolerantie van fingolimod. - Sommige hart- en vaatziekten werden geïnccludeerd, namelijk terugkerende symptomatische bradycardie, een rusthartslag van 45-54 spm, AV-blok in de voorgeschiedenis en vasovagale syncope in de voorgeschiedenis - Andere cardiale aandoeningen (zoals hartfalen) zijn uitgesloten. - Na de eerste dosis was er een voorbijgaande, meestal asymptomatische verlaging van de hartslag.

RCT (FIRST trial)	• Bradycardie was de meest voorkomende bijwerking (0,6%). Het was in de meeste gevallen asymptomatisch en er was geen farmacologische interventie nodig. • De gem bloeddruk steeg met 2,2/1,3 (SD 10,8/8,1) mm Hg. • De cardiale effecten na de eerste dosis zijn voorbijgaand, asymptomatisch en worden waargenomen in de eerste 6 uur. • Ook werd er in deze studie geen verhoogd risico gevonden van symptomatische of ernstige cardiale events bij patiënten met cardiale voorgeschiedenis. Opmerkingen auteurs • De auteurs adviseren fingolimod niet te geven aan patiënten met bepaalde hartaandoeningen. Opmerkingen SHB • Mensen met hartfalen zijn uitgesloten in deze studie. • De auteurs adviseren fingolimod niet te geven aan mensen met bepaalde hart- en vaatziekten, terwijl ze wel net geconcludeerd hebben dat er geen verhoogd risico is bij deze groep.
Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):387-401. doi: 10.1056/NEJMoa0909494. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089952. RCT (FREEDOMS trial)	Resultaten • 24 maanden durende RCT met 1272 geïncludeerde MS-patiënten die werden verdeeld over 3 groepen: fingolimod 1,25 mg (n=429) of 0,5 mg (n=425) of placebo (n=418). • 1033 patiënten hebben de studie afgerond. • Exclusiecriteria zijn o.a.: 'klinische significante systemische ziekte' • Alle gemelde bradycardie bij beide fingolimod-groepen werden gemeld tijdens de eerste 6 uur observatie van de eerste dosis. • Maximale daling van de hartslag was 8 spm 5 uur na de eerste dosis van 0,5 mg fingolimod en 10 spm 4 uur na de eerste dosis van 1,25 mg fingolimod. • In de 1,25 mg fingolimod groep waren er 14 meldingen van bradycardie. In de 0,5 mg fingolimod groep 9, en in de placebogroep 3. • De bradycardie trad bij 12 patiënten van de 1,25 mg fingolimod-groep op in de 6 uur observatie na de eerste dosis, bij de 0,5 mg fingolimod waren dit 8. Hiervan waren 6 gevallen symptomatisch. • Zeven (3 (1,25), 4 (0,5) en 1 (placebo)) gevallen van bradycardie werden geclassificeerd als ernstig • Alle gevallen van bradycardie waren na 24 uur genormaliseerd, maar twee patiënten hebben wel behandeling gekregen voor de bradycardie (deze patiënten zaten in de 1,25 mg fingolimod groep). • Eerstegraads AV-blok kwam op de eerste dag van de behandeling voor bij 20 patiënten die 0,5 mg fingolimod kregen, 37 van de 1,25 mg groep en 6 in de placebogroep. • Tweedegraads AV-blok werd bij 1 patiënt met 0,5 mg fingolimod gezien en bij 4 patiënten uit de 1,25 groep waarvan 1 iemand symptomatisch was (kortademig en palpitaties). • Er was geen klinisch waarneembaar effect op de hartslag of AV-geleiding zichtbaar met vervolggiften van fingolimod. • Na 2 maanden was de bloeddruk gestegen met 3,6/2,1 bij de 1,25 groep en 1,9/0,7 mmHg bij de 0,5 mg fingolimod-groep, terwijl in de placebogroep een daling van 0,4/0,5 mmHg was.

	Opmerkingen auteurs • De relevantie van de verhoging van de bloeddruk op lange termijn is niet bekend. • Cardiovasculaire effecten van fingolimod zijn onder andere de verlaagde hartslag en AV-blok bij de eerste dosis. Dit komt door binding aan de receptor in het hartweefsel. De verhoogde bloeddruk op langere termijn komt door interacties van de S1PRs op glad spierweefsel. Opmerkingen SHB • Het is niet bekend of hartfalen onder 'klinisch significante systemische ziekte' valt en dus is geëxcludeerd in dit onderzoek. • De fingolimod dosering van 1,25 mg is niet geregistreerd in Nederland maar is wel meegenomen i.v.m. dosisafhankelijke effecten. • Er was dus wel behandeling nodig voor bradycardie bij twee patiënten, maar deze zaten in de 1,25 mg groep. In de 0,5 mg groep was er geen behandeling nodig. • Verder wijst het er in dit artikel op dat mensen zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis alleen na de eerste gift gemonitord moeten worden en dat er daarna weinig risico is op cardiale events.
Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):402-15. doi: 10.1056/NEJMoa0907839. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089954. RCT (TRANSFORMS trial)	Resultaten • Deze RCT met 1153 MS-patiënten heeft naar de veiligheid gekeken van fingolimod (0.5 of 1.25 mg, n=431 en n=426) ten opzichte van interferon beta1a (30 µg, n=435) voor 12 maanden. • Gemiddelde hartslagdaling na 4-5 uur na de eerste dosis was 8spm in de 0,5 mg fingolimod groep en 12 spm in de 1,25 groep. De meeste patiënten hadden dalingen van minder dan 20 spm. • Milde bradycardie werd gemeld bij 3 patiënten met de 0,5 mg fingolimod dosis en 4 patiënten met de 1,25 mg dosis. De symptomen verdwenen binnen 24 uur en er was geen behandeling nodig. • AV-blok werd bij 1 patiënt gezien van de 0,5 mg fingolimod groep zonder symptomen. In de 1,25 groep hadden 3 patiënten AV-blok, waarvan 2 milde symptomen hadden. Deze waren voorbij binnen 24 uur zonder behandeling. • Geen significant effect op hartslag en AV-geleiding werd gezien tijdens de vervolguitsgften. • In de eerste 6 maanden nam de bloeddruk toe met 2 mm Hg in de 0,5 mg groep en 3 mm Hg in de 1,25 groep. Dit bleef tot en met maand 12 stabiel. Opmerkingen SHB • Onder de exclusiecriteria viel 'clinically significant coexisting systemic disease'. Onduidelijk of hartfalen hieronder valt en of het dus is uitgesloten.
Thomas, K., Schrötter, H., Halank, M., & Ziemssen, T. (2014). Fingolimod in a patient with heart failure on the background of pulmonary arterial hypertension and coronary artery disease. BMC neurology, 14, 126.	Resultaten • 46-jarige vrouw met NYHA II hartfalen en idiopathisch pulmonair arteriële hypertensie. • Deze mevrouw had ernstige idiopathische pulmonaire hypertensie. • Na het krijgen van een MI werd bij haar hartfalen klasse III vastgesteld in 2010. • Na het krijgen van medicatie tadalafil en ambrisentan werd haar hartfalen weer klasse II.

Case report	• Op het moment van starten van fingolimod had ze stabiele cardiovasculaire parameters. • In een follow-up van 9 maanden waren haar cardiovasculaire parameters stabiel gebleven en bleef haar hartfalen klasse II. • Haar bloeddruk was een maand na fingolimod veranderd van 130/80 (voor fingolimod) naar 110/90 mmHg. Opmerkingen auteurs • De auteurs adviseren een interdisciplinaire benadering waarbij patiënten met hartaandoeningen nauwkeurig geselecteerd moeten worden. Metingen zoals een ECG, bloeddruk en bloedgas-analyses moeten regelmatig worden gedaan. Opmerkingen SHB • Als patiënten met hartfalen stabiel zijn, zou er op basis van dit case report wel fingolimod gegeven kunnen worden. • Er was sprake van een bloeddrukdaling in de eerste maand na starten. Dit normaliseerde daarna weer.
Faber H, Fischer HJ, Weber F. Prolonged and symptomatic bradycardia following a single dose of fingolimod. Mult Scler. 2013 Jan;19(1):126-8. doi: 10.1177/1352458512447596. Epub 2012 Jun 22. PMID: 22729989. Case report	Resultaten • 30-jarige patiënt met vagotonie zonder verdere cardiovasculaire risicofactoren • Voor de eerste gift een uitgebreide screening gehad bij de cardioloog vanwege cardiovasculaire geschiedenis in de familie (coronaire hartziekten). • Voor de gift was de hartslag 72. Deze daalde tijdens de 6 uur observatie naar 40 spm. • 3 uur na ontslag van de patiënt, meldde hij zich weer met klachten van bradycardie en duizeligheid. Op de SEH is de hartslag gedaald naar 33 spm (39 uur na inname). • Atropine bracht de hartslag weer omhoog, maar deze daalde weer na 2 uur. • Na 8 dagen was de hartslag weer terug op de baseline. Na 10 dagen was de patiënt niet meer duizelig. Opmerkingen auteurs • De auteurs vinden een observatieduur van 6 uur op basis van deze case en andere literatuur te kort. • Deze patiënt had vagotonie en kan daardoor een groter risico hebben op het ontwikkelen van symptomatische en verlengde bradycardie Opmerkingen SHB • Vagotonie geeft risico op bradycardie; daardoor kan deze patiënt extra gevoelig zijn geweest voor het ontstaan van bradycardie. Ook de familiale voorgeschiedenis kan het beeld hebben vertekend.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Ziektemodulerende behandeling van Multiple Sclerose bij volwassenen. 03-07-2020. Richtlijnendatabse geraadpleegd op: 02-07-2021	CI's: Immuungecompromiteerd door: HIV-infectie; Gebruik immuunsuppressiva; Immuungepromiteerd anderszins Infecties: Tuberculose; Ernstig actieve en/of actieve chronische infecties anderszins Actieve maligniteit Ernstige hartaritmieën Ernstige leverfunctiestoornissen Relatieve CI's: Geen VZV hebben doorge-maakt en niet gevaccineerd; Lichte tot matige leverfunctiestoornissen; Ernstige respiratoire aandoeningen; COPD Bijwerkingen (vaak tot zeer vaak): Vertraging hartgeleiding bij eerste inname; Lymfopenie; Stijging leverenzymwaarden; Herpes infectie; Basaalcelcarcinoom; Hypertensie Bijwerkingen (soms): Macula oedeem; Melanoom Monitoring en adviezen: Voor eerste gift: <u>ECG;</u> <u>Cardiologisch consult indien geïndiceerd;</u> VZV serologie en vaccinatie indien negatief; Overweeg vaccinatie tegen HPV; Oogheelkundige analyse indien geïndiceerd <u>Cardiale eerst dosis monitoring</u> Monitoring: Frequente bloedcontroles
Montalban, Xavier et al. "ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis." Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) vol. 24,2 (2018): 96-120. doi:10.1177/1352458517751049	Geen relevante informatie

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Mayzent® (siponimod)) 04-05-2020	Rubriek 4.3 Patiënten die in de voorgaande 6 maanden een myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte/transiënte ischemische aanval (TIA), <u>gedecompenseerd hartfalen (waarvoor ziekenhuisopname vereist was)</u>, of New York Heart Association (NYHA)-klasse III/IV hartfalen hebben gehad (zie rubriek 4.4). Afname van de hartslag Het initiëren van een behandeling met siponimod resulteert in een tijdelijke afname van de hartslag (zie rubriek 4.8 en 5.1). Daarom wordt een titratieschema toegepast aan het begin van de behandeling om de onderhoudsdosis op dag 6 te bereiken (zie rubriek 4.2). <u>De daling van de hartslag start binnen het uur na de eerste titratiedosis en deze daling is op dag 1 maximaal na ongeveer 3 tot 4 uur. Bij voortzetting van de dosistitratie worden meer dalingen van de hartslag gezien in de daaropvolgende dagen, met een maximale verlaging ten opzichte van dag 1 (baseline) op dag 5 tot 6.</u> Aanbeveling voor de start van de behandeling bij patiënten met bepaalde bestaande hartaandoeningen <u>Als voorzorgsmaatregel dienen patiënten met de volgende hartaandoeningen gedurende een periode van 6 uur na de eerste dosis siponimod te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van bradycardie (zie ook rubriek 4.3):</u> - sinusbradycardie (hartslag < 55 bpm), - voorgeschiedenis van eerste- of tweedegraads AV-blok [type Mobitz-I], - voorgeschiedenis van myocardinfarct, of - voorgeschiedenis van hartfalen (patiënten met NYHA-klasse I en II). <u>Het wordt aanbevolen dat deze patiënten een elektrocardiogram (ECG) ondergaan vóór toediening en aan het einde van de observatieperiode. Als na toediening bradyritmie of geleidingsgerelateerde klachten optreden of als het ECG 6 uur na toediening een nieuw tweedegraads of hoger AV-blok laat zien of een QTc $\geq$ 500 msec, dient een geschikte behandeling te worden geïnitieerd en de observatie voortgezet te worden totdat de klachten/bevindingen zijn verdwenen. Als een farmacologische behandeling nodig is, dient de monitoring gedurende de nacht vervolgd te worden en de controleperiode van 6 uur herhaald te worden na de tweede dosis.</u>

SPC's van fingolimod, ponesimod en ozanimod geven hetzelfde weer.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	25 oktober 2021