

Obesitas $\geq 40 \text{ kg/m}^2$: fluconazol

8383

Afkortingen

ABW = adjusted bodyweight; $\text{AUC}_{0-24\text{uur}}$ = Area Under The Curve (gedurende 0-24 uur); CI = klaring; BMI = Body Mass Index; Cmin = minimale concentratie; Cmax = maximale concentratie; CVVH = Continue Venoveneuze Hemofiltratie; BSA = body surface area; IBW = ideal body weight; K_{el} = Eliminatieconstante; LBW = lean body weight; OFV = objection function value; PK = farmacokinetiek; TBW = totaal lichaamsgewicht; TDM = Therapeutic Drug Monitoring; $T_{1/2}$ = halfwaardetijd; Vd = verdelingsvolume;

CONCLUSIE

Bij patiënten met obesitas met $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ kunnen hogere doseringen fluconazol nodig zijn, zeker als de minimale remmende concentratie (MIC) van het micro-organisme hoog is. De klaring en het verdelingsvolume nemen toe bij een toenemend lichaamsgewicht.

Er wordt aanbevolen om hoger te doseren, tot maximaal 800 mg/dag, omdat de variabiliteit in biologische beschikbaarheid bij obese patiënten mogelijk eerder tot verlaagde blootstelling leidt.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Twee farmacokinetische studies suggereren een intraveneuze oplaaddosis van 12 mg/kg lichaamsgewicht met vervolgens een onderhoudsdosering van 6 mg/kg lichaamsgewicht op basis van TBW (Alobaid et al 2016; Sandaradura et al 2021). Deze studies keken echter alleen naar of de streefwaarde werd bereikt, en niet of de toegepaste doseringen veilig zijn. In het onderzoek van Chen et al (2022) wordt een doseernomogram met een vaste dosis fluconazol voorgesteld, dat onderzocht is voor patiënten tot 170 kg. Een oplaaddosering tot 1600 mg per dag lijkt volgens Chen et al. veilig te zijn; hierboven kunnen neurotoxische bijwerkingen optreden.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Chen L, van Rhee KP, Wasmann RE, Krekels EHJ, Wiezer MJ, van Dongen EPA, Verweij PE, van der Linden PD, Brüggemann RJ, Knibbe CAJ. Total bodyweight and sex both drive pharmacokinetic variability of fluconazole in obese adults. J Antimicrob Chemother. 2022 Jul 28;77(8):2217-2226. Prospectieve farmacokinetiek (PK)-studie	3	Obese groep: BMI 44,1 (37,6–57,2) kg/m^2 TBW 148 (106–174) kg Controle-groep: BMI 23,7 (19,0–26,9) kg/m^2 TBW 77,2 (61,0–93,5) kg	Studie waarin de farmacokinetiek (PK) van oraal/i.v. fluconazol werd vergeleken tussen obese patiënten ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$, $n=17$) en niet-obese gezonde vrijwilligers ($18,5 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$, $n=8$). Beide groepen kregen 400 mg oraal fluconazol, 2 uur later gevolgd door 400 mg fluconazol i.v. (gedurende 20 minuten). Fluconazolconcentraties werden 48 uur na de laatste dosis of na ontslag uit het ziekenhuis (bij obese patiënten) gemeten. Populatiemodellering en simulatie werden gedaan met NONMEM 7.3, waarbij diverse covariaten werden getest (geslacht, leeftijd, obesitas, TBW, BMI, BSA, LBW, IBW, ABW). Covariaten met objective function value (OFV) verschil > 3.84 werden als significant beschouwd. Verschillende simulaties, gebaseerd op TBW, werden uitgevoerd om concentratie-tijdprofielen en AUC_{0-24} te voorspellen, evenals evaluatie	Oraal en intraveneus De obese patiënten ondergingen een bariatrische ingreep (laparoscopische gastric bypass of sleeve gastrectomy). Deelnemers met een lever/nierfunctiestoornis, (geschiedenis van) lang-QT-intervalsyndroom en die medicatie gebruikten met een bekende interactie met fluconazol werden geëxcludeerd. $\text{AUC}_{0-24} > 400 \text{ mg}\cdot\text{uur/L}$ was het streefdoel voor de indicaties candida-meningitis of -encefalitis. $\text{AUC}_{0-24} > 200 \text{ mg}\cdot\text{uur/L}$ was het streefdoel voor de indicatie: empirische behandeling van invasieve candidiasis die niet wordt vermoed in de hersenen te zijn gelokaliseerd.

			van verschillende doseerschema's. Resultaten - Obesitas en de verschillende gewichtsmaten hadden geen invloed op de biologische beschikbaarheid; in beide groepen was de geschatte biologische beschikbaarheid 87.5% (95% distributieverschil; 43.9-98.4%). <i>TBW</i> - TBW (tot 170 kg) is significant gecorreleerd met verdelingsvolume (Vd) en klaring (Cl) (OFV: -17.7)(P<0.001). - Zwaardere personen vertoonden lagere blootstelling aan fluconazol bij het aanbevelen i.v.-doseringsschema voor invasieve candidiasis, en het duurde langer voordat ze steady-state concentraties bereikten in vergelijking met lichtere personen. - Bij personen met gewicht <140 kg werd het streefdoel $AUC_{0-24} > 200$ mg·uur/L de eerste dag bereikt, in tegenstelling tot personen met gewicht >140 kg, bij wie een hogere oplaaddosis van 2 dd 600 mg i.v. (i.p.v. 1 dd 800 mg i.v.) nodig was. - Geen van de obese patiënten bereikten het streefdoel van $AUC_{0-24} > 200$ mg·uur/L. - Alleen personen met gewicht <80 kg bereikten het streefdoel $AUC_{0-24} > 400$ mg·uur/L tijdens steady state. <i>Geslacht</i> - Geslacht is significant gecorreleerd met Vd; bij mannen was Vd 27% groter dan bij vrouwen, wat resulteerde in lagere blootstelling aan het begin van de behandeling bij mannen. Ook duurde het bij mannen langer voordat	
--	--	--	--	--

			steady state concentraties werden bereikt. Opmerkingen auteurs Vanwege het ontbreken van een significant verschil in biologische beschikbaarheid en de absorptiesnelheid lijkt een hoge BMI geen invloed te hebben op de mate en snelheid van absorptie van fluconazol. De auteurs suggereren dat het doseren van kritisch zieke obese patiënten, waarbij meerdere comorbiditeiten vaak voorkomen, een uitdaging zal worden. Modelgebaseerde evaluaties van veelgebruikte orale doseringsschema's laten een hoge variabiliteit in blootstelling zien door de hoge Inter-individuele variabiliteit van de biologische beschikbaarheid, wat obese individuen een verhoogd risico op onderblootstelling kan geven. <i>Doseeradviezen</i> Bij streefdoel $AUC_{0-24} > 200$ mg·uur/L • Vrouwen, en mannen < 140 kg - oplaaddosis: 1 dd 800 mg i.v. - onderhoudsdosis: 1 dd 400 mg i.v. • Mannen ≥ 140 kg - oplaaddosis: 2 dd 600 mg i.v. - onderhoudsdosis: 1 dd 400 mg i.v. Bij streefdoel $AUC_{0-24} > 400$ mg·uur/L • Vrouwen ≥ 130 kg en mannen ≥ 90 kg - oplaaddosis: >1600 mg - onderhoudsdosis: : 1 dd 600 mg (i.p.v. 1 dd 400 mg) • Er moet balans worden gevonden tussen mogelijke fluconazol-gerelateerde toxiciteit en verminderde streefwaarden bij	
--	--	--	---	--

			behandeling van candida-infecties in het CZS.	
Alobaid AS et al. Effect of obesity on the population pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients. Antimicrob. Agents Chemother. 2016;60(11):6550-6557	3	Non-obees BMI $25 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ TBW $74 \pm 10 \text{ kg}$ N = 11 Obees BMI $33 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ TBW $98,1 \pm 17 \text{ kg}$ N = 6 Ernstig obees BMI $46 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ TBW $122 \pm 23 \text{ kg}$ N = 4	Observationele studie waarin de PK van intraveneuze toediening van fluconazol bij patiënten in kritieke toestand werd vergeleken tussen non-obese (BMI 18,5-29,9 kg/m²), obese (BMI 30-39,9 kg/m²) en ernstig obese (BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$) patiënten. Zwangeren, dialysepatiënten en patiënten met bloedingen, HIV of hepatitis werden geëxcludeerd. Plasmaconcentraties werden gemeten op 10-11 momenten in 12-24 uur, waarna deze werden geplot in een model (2-compartimentenmodel had de beste fit). Als covariaten werden creatinineklaring (CL_{CR}) o.b.v. Cockcroft-Gault voor met TBW (genormaliseerd naar 105 ml/min) voor klaring en BMI (genormaliseerd naar 30 kg/m²) voor verdelingsvolume opgenomen. Als vrije fractie fluconazol werd 12% gebruikt. Dit model werd gebruikt om simulaties te doen, waarbij de <i>probability of target attainment</i> (PTA) werd berekend voor een fAUC/MIC van 25 en 100. Hierin was fAUC de blootstelling aan vrij fluconazol, en MIC de minimale remmende concentratie. Daarnaast werd de <i>fractional target attainment</i> (FTA) berekend, waarbij deze adequaat was als FTA $\geq 90\%$. Resultaten: - Rekening houdend met een MIC van 2 mg/l, wordt de fAUC/MIC van 25 bereikt bij een dosering vanaf 200 mg/dag voor non-obese en obese patiënten. Voor ernstig obese patiënten is een dosering vanaf 400 mg/dag nodig. - Om een fAUC/MIC van 100 te bereiken bij een MIC van 2 mg/l, is bij non-obese en obese patiënten een dosis van 800 mg/dag	Intraveneus - Studie is uitgevoerd bij patiënten in kritieke toestand. De PK van fluconazol lijkt anders te zijn bij deze patiënten. Daarom zijn deze resultaten niet te extrapoleren naar de 'gezondere' patiënten. - In de studie wordt Cockcroft-Gault o.b.v. TBW gebruikt om de creatinineklaring te schatten. Dit leidt tot een overschatting. - Een fAUC/MIC van 100 komt overeen met een AUC van $> 800 \text{ mg uur l}^{-1}$ - Volgens het Informatorium Medicamentorum (8-3-2024) is de gangbare dosis bij deze patiënten een oplaaddosis van 800 mg, gevolgd door 1x per dag 400 mg. Volgens deze studie zou deze dosering ontoereikend zijn. - Er is niet gekeken naar de hoogte van de AUC of maximale plasmaconcentraties die worden bereikt met doseren o.b.v. TBW en of deze veilig zijn.

			nodig. Voor ernstig obese patiënten is deze dosis onvoldoende om de target te bereiken. - Een oplaaddosis van 12 mg/kg TBW gevolgd door een onderhoudsdosering van 6 mg/kg/dag resulteerde in het bereiken van FTA bij een $fAUC/MIC$ van 100 en een MIC van 2 mg/l, ongeacht het lichaamsgewicht en BMI van een patiënt. Bij een CL_{CR} van 150 ml/min kan echter een onderhoudsdosering van 12 mg/kg/dag nodig zijn. Opmerkingen auteurs: - Volgens de auteurs is er een correlatie tussen CL_{CR} en fluconazolklaring en tussen het verdelingsvolume (centrale compartiment) en BMI. - Patiëntaantallen waren klein, waardoor mogelijk niet alle covariaten adequaat beschreven zijn. Er zijn geen plasmaconcentraties op de plaats van infectie gemeten - Doseren o.b.v. gewicht wordt aanbevolen. De onderhoudsdosis moet aangepast worden o.b.v. de nierfunctie.	
--	--	--	--	--

Overig	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Sandaradura I et al. Current fluconazole treatment regimens result in under-dosing of critically ill adults during early therapy. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2021;40(7):1521-1528 Retrospectieve PK-studie	Gemiddeld gewicht 80 kg (40-115 kg)	In dit onderzoek zijn 130 plasmaconcentraties van 30 patiënten gebruikt om een PK-model te ontwikkelen. Hiermee werden simulaties gedaan voor patiënten met een gewicht van 49, 70 of 120 kg en met een CL_{CR} van 20, 60, 120 of 180 ml/min of dialyse. De $fAUC/MIC > 100$ was de farmacodynamische target. De PTA werd bepaald op 0-24 uur, 24-48 uur en na 13-14 dagen. De doseringen die gesimuleerd werden waren: 1x per dag 400 mg; - oplaaddosis van 800 mg en onderhoudsdosis van 1x per dag 400 mg;	Intraveneus - De zwaarste patiënt die geïncubeerd werd, woog 115 kg. - Er is niet gerapporteerd of er patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² geïncubeerd zijn. - Er is niet gekeken naar de hoogte van de AUC of maximale plasmaconcentraties die worden bereikt met doseren o.b.v. TBW en of deze veilig zijn. - In de studie wordt Cockcroft-Gault o.b.v. TBW gebruikt om de creatinineklaring te

		• 2x per dag 400 mg; • oplaaddosis van 12 mg/kg en onderhoudsdosis van 6 mg/kg TBW. Resultaten Het gebruikte model was een een-compartimentsmodel met als covariaten TBW voor verdelingsvolume en CL_{CR} voor klaring. Als vrije fractie fluconazol werd 12% gebruikt. Hier zijn de resultaten weergegeven voor het gewicht van 120 kg: • Bij een MIC van 2 mg/l was de PTA het hoogst met een oplaaddosis van 12 mg/kg en onderhoudsdosis van 6 mg/kg. Hiermee bereikte $\geq 98\%$ van de patiënten het target binnen 48 uur. Ter vergelijking, met de reguliere oplaaddosis van 800 mg, gevolgd door 400 mg per dag, bereikte slechts 72 en 79% het target binnen 48 uur, bij een CL_{CR} van resp. 180 en 120 ml/min. Het duurde 96 resp. 288 uur om bij alle patiënten het target te bereiken. Ook voor een MIC van 4 mg/l resulteerde de dosering op TBW in het hoogste percentage bereiken van target. Hiermee bereikte 11-31% het target binnen 24 uur en 58-84% binnen 48 uur. Het percentage nam af met toenemende CL_{CR}. Met de reguliere oplaaddosis van 800 mg, gevolgd door 400 mg per dag, bereikte 1 en 0% het target binnen 48 uur, bij een CL_{CR} van resp. 120 en 180 ml/min. • Rond dag 13-14 bereikten $\geq 95\%$ van de patiënten zonder dialyse het target bij MIC 2-4 mg/l met een dosering van 2x per dag 400 mg of dosering o.b.v. TBW. Dialysepatiënten bereikten in $< 24\%$ van de gevallen het target bij een MIC van 4 mg/l. Opmerkingen auteurs Over het algemeen bereiken de momenteel voorgestelde behandelingsregimes met fluconazol niet consequent farmacodynamische doelen in de eerste 48 uur van de therapie bij zwaarlijvige patiënten, patiënten met een hogere creatinineklaring, of patiënten die CRRT (vorm van dialyse) ondergaan, ondanks toediening van de momenteel aanbevolen oplaaddosis (800 mg). Bij patiënten in kritieke toestand zou de	schatten. Dit leidt tot een overschatting.
--	--	---	---

		dosering fluconazol aangepast moeten worden o.b.v. gewicht, nierfunctie en evt. dialyse.	
Cohen LG, DiBiasio A, Lisco SJ, Hurford WE. Fluconazole serum concentrations and pharmacokinetics in an obese patient. <i>Pharmacotherapy</i> 1997;17:1023–6. Case report	BMI 48,3 kg/m² Gewicht 227 kg	Een 39-jarige man met ernstige obesitas (227 kg) werd geopereerd vanwege necrotiserende fasciitis, waarbij 36 kg necrotisch vet werd verwijderd. De patiënt werd gedurende 13 dagen behandeld met vancomycine, imipinem en gentamicine, maar bleef in kritieke toestand. Op dag 14 werd o.a. <i>Candida albicans</i> gekweekt, waarna op dag 16 werd gestart met amfotericine B en flucytosine. Op dag 24 werd dit gewijzigd naar fluconazol 1200 mg/dag. Het gewicht was toen 185,5 kg. De eerste dosis liep in 3 uur in, maar dit werd verlengd naar 6 uur vanwege koorts en rillingen. Op dag 39 werden op tijdstip 0, 1, 2, 4, 8, 12, 18 en 24 uur na start van infusie plasmaconcentraties bepaald. Fluconazol werd op dag 43 gestaakt en op dag 52 herstart gedurende 14 dagen. Creatinineklaring was 124,9 ml/min. AUC_{0-24uur} was 574,9 mg/l uur. Gemiddelde plasmaconcentratie was 23,9 mg/l en berekende klaring was 139,4 ml/min. Opmerkingen auteurs AUC en gemiddelde plasmaconcentratie leken verlaagd te zijn in deze patiënt, mogelijk vanwege een verhoogde klaring door een verhoogd schijnbaar verdelingsvolume (niet bepaald). Obese patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² hebben mogelijk een hogere dosering nodig.	Intraveneus Patiënt gebruikte geen andere medicatie die een mogelijke interactie kan hebben met fluconazol. De patiënt ligt in kritieke toestand. Op basis van andere studies waarin 'gezondere patiënten' zijn meegenomen, lijkt de PK van fluconazol anders te zijn bij de patiënten in kritische toestand. Daarom zijn deze resultaten niet te extrapoleren naar de 'gezondere' patiënten. Er lijkt voor fluconazol geen oplaaddosis te zijn gegeven.
Cojutti PG, Carnelutti A, Mattelig S, Sartor A, Pea F. Real-Time Therapeutic Drug Monitoring-Based Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Optimization of Complex Antimicrobial Therapy in a Critically Ill Morbidly Obese Patient. <i>Grand Round/A Case Study. Ther Drug Monit.</i> 2020 Jun;42(3):349-352. Case report	BMI 51.2 kg/m² Gewicht 185 kg	Dit case report beschrijft een gesprek tussen specialist en een TDM consultant, waarin de specialist meermalig om advies vraagt aan de TDM consultant over de behandeling van deze patiënt: Een kritisch zieke obese patiënt (man, 45 jaar) werd vanwege een bilaterale pneumonie gedurende 12 dagen behandeld met piperacilline/tazobactam en linezolid. Een dag na deze kuur kreeg de patiënt koorts (CRP: 131 mg/L). Op basis van de bloedkweken kwam een candida infectie naar voren met gevoeligheid voor caspofungine en fluconazol. Caspofungine 70 mg per dag werd gegeven. Vervolgens werd daptomycine (1 dd 1500 mg) toegevoegd vanwege een MRSA infectie. Vanwege onvoldoende effect (CRP: 118 mg/L) werd na 14 dagen fluconazol (oplaaddosis: 800 mg, onderhoudsdosis: 1 dd 500 mg) en	Intraveneus Streefwaarde voor effectiviteit van fluconazol tegen <i>Candida albicans</i> is AUC_{24uur}/MIC-verhouding > 100. De MIC van het <i>Candida albicans</i> voor fluconazol is 0.25 mg/L. De streefwaarde was dus >400 mg uur l⁻¹ en wordt ruimschoots behaald. Gedurende de behandeling bleef de dosering fluconazol constant; voor ceftobiprol en daptomycine zijn de doseringen gewijzigd.

		ceftobiprole aan de behandeling toegevoegd. Vervolgens werden van de middelen de plasmaconcentraties middels TDM gemeten. Resultaten Binnen 18 dagen verbeterde de patiënt aanzienlijk, omdat bloedkweken negatief werden en de ontstekingsmarkers afnamen tot bijna normale waarden (CRP: 43 mg/L). Bloedkweken die werden uitgevoerd op dagen 16 en 18 waren negatief voor MRSE, maar bleven positief voor C. albicans. Voor fluconazol werden na 18 en 25 dagen de volgende farmacokinetische parameters gemeten: - Dag 18: C_{max} 20,91 mg/l; C_{min} 6,16 mg/l en AUC_{24uur}/MIC-verhouding 1154. - Dag 25: C_{max} 18,04 mg/l; C_{min} 9,87 mg/l en AUC_{24uur}/MIC-verhouding 1318,4. De dosering fluconazol werd gecontinueerd. Na 27 dagen werd de behandeling gestopt en de patiënt ontslagen. Opmerkingen auteurs Bij zwaar obese patiënten moet dosisaanpassing van hydrofiele geneesmiddelen waaronder fluconazol gebaseerd zijn op LBW en niet op TBW. Advies dosering fluconazol: 6 mg/kg LBW.	
Lopez ND, Phillips KM. Fluconazole pharmacokinetics in a morbidly obese, critically ill patient receiving continuous venovenous hemofiltration. Pharmacotherapy. 2014 Sep;34(9):e162-8.	BMI 84 kg/m² 272 kg	48-jarige obese en dialyse (CVVH) patiënt (man), opgenomen op de Intensive Care, werd vanaf dag 25 behandeld met fluconazol. De dosering werd aangepast op LBW (oplaaddosis 12 mg/kg LBW, totaal 1200 mg eenmalig; onderhoudsdosis 6 mg/kg LBW, totaal 600 mg i.v. per dag). Een hogere dosering werd gekozen vanwege het hoge gewicht en omdat bekend is dat bij dialyse de fluconazolklaring verhoogd kan zijn. Bloedafname vond op 4 momenten na de eerste onderhoudsdosis plaats om de serumconcentraties fluconazol te bepalen. Resultaten - De volgende farmacokinetische parameters werden berekend: C_{max} 9,64 mg/l; C_{min} 5,98 mg/l; AUC_{0-24 uur} 184,75 mg/l.uur; Kel 0,0199 uur⁻¹; t_{1/2} 34,8 uur; Cl 3,25 l/uur, Vd 163,32 liter (0,6 l/kg TBW). - Naar aanleiding van een verbetering in de klinische toestand	Intraveneus Vanwege huidige medicatie met een bekende fluconazol interactie (ciprofloxacine, amiodaron) werd Qtc-interval gemonitord. Resultaten zijn niet extrapol eerbaar naar obese patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² zonder nierfalen en niervervangende therapie. Vanwege de CVVH worden al 2-3x hogere doseringen gegeven waardoor de resultaten moeilijk te interpreteren zijn.

		en positieve (1,3)-beta-D-glucan werd fluconazol gedurende 15 dagen voortgezet, ondanks dat de kweken geen resultaten gaven. - De verhouding Vd/TBW in deze patiënt is 0,6 l/kg. Volgens Muhl et al. is dit bij een non-obese patiënt 0,74-1,24 l/kg [1]. Dit geeft aan dat er minder distributie plaatsvindt naar vetweefsel in verhouding met het totale gewicht. Dit heeft mogelijk ook te maken met andere co-morbiditeiten waaronder hypoalbumenie en vochtophoping vanwege nierfalen. - Er is geen correlatie gevonden tussen de dosis en AUC. Opmerkingen auteurs - De auteurs zijn van mening dat de fluconazol dosering bij kritisch zieke patiënten (obese en dialyse patiënten) gebaseerd moet zijn op LBW, in plaats van op basis van een lineaire dosis-naar-AUC-benadering. Hierbij wordt een AUC/MIC verhouding van >25 behaald. - De berekende AUC wordt mogelijk onderschat omdat ze geen rekening houden met verdere accumulatie van het geneesmiddel tot het bereiken van steady-state niveau (samples werden op dag 2 van de behandeling afgenomen; steady state concentraties waren nog niet bereikt). - De invloed van niervervangende therapie (CVVH) op de totale klaring kan niet worden gekwantificeerd, waardoor deze effecten niet onderscheiden kunnen worden van die van obesitas en nierfalen. - De auteurs adviseren een oplaaddosis van 12 mg/kg, gevolgd door een onderhoudsdosis van 6 mg/kg op basis van LBW bij obese patiënten met BMI≥40 kg/m² die CVVH ontvangen. [1] Muhl E, Martens T, Iven H, Rob P, Bruch HP. Influence of continuous veno-venous haemodiafiltration and continuous veno-venous haemofiltration on the pharmacokinetics of fluconazole. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:671–8.	
--	--	---	--

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	27-03-2024

