

# Quetiapine

## Synoniemen

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

**Laatst bijgewerkt:**

woensdag 30 maart 2016 14:35:00

Geldt voor: volwassenen

Monstermateriaal: serum, plasma

Afnametijdstip: dalspiegel

Bewaarcondities<sup>16</sup>: in serum 5 dagen bij kamertemperatuur

3 weken bij 2-8°C

9 maanden bij -20°C

Interpretatie: therapeutische concentratie: in het algemeen 50-500 µg/l, *grote interindividuele variatie zie "rationale TDM"*

toxische concentratie: onbekend

## Inleiding

- schizofrenie;
- voor de behandeling van matige tot ernstige manische episoden bij bipolaire stoornis;
- voor de behandeling van depressieve episoden bij bipolaire stoornis;
- ter voorkoming van een recidief van manische of depressieve episoden bij bipolaire stoornis bij patiënten die eerder goed reageerden op quetiapine;
- depressie, in combinatie met een antidepressivum.
- Quetiapine wordt soms off-label in lage dosering voorgeschreven bij slaapstoornissen (25-100 mg voor de nacht). De referentie waarden in deze monografie zijn niet toepasbaar voor deze indicatie.

## Doseringsrichtlijnen

Afhankelijk van de indicatie:

Oraal (als fumaraat): gewoon preparaat: 50 – 800 mg per dag

met geregleerde afgifte: 300 – 800 mg per dag

## Referentiewaarden

-

## Spiegelafname

Spiegelafname kan afname kan plaatsvinden vlak voor de volgende gift (dalspiegel). Een steady-state concentratie wordt bereikt na ongeveer 35 uur<sup>2</sup>.

## Interpretatie resultaten

### *Relatie dosis-plasmaspiegel*

Uit een review van Sparshatt et al.<sup>2</sup> blijkt dat in twee gecontroleerde fixed-dose studies een positieve correlatie tussen dosis en gemeten plasma concentratie werd gevonden, maar in TDM studies werd een zwakke of geen correlatie gevonden. Gecombineerde gepoolde data van deze studies suggereren een zwakke interindividuele correlatie tussen dosis en plasmaconcentratie. De gemiddelde dosis quetiapine in deze studies varieerde van 200-800 mg/dag en de gemiddelde plasma concentraties varieerden van 27 - 387 µg/l. Ook Handley et al. laat een zwakke relatie tussen quetiapine dosis en plasmaconcentratie zien<sup>15</sup>.

### *Relatie plasmaspiegel-klinisch effect*

Een aantal studies heeft de relatie serumconcentratie en klinisch effect onderzocht. In een studie van Dragicevic<sup>3</sup> (59 patiënten) waren dalconcentraties boven de 77 µg/l geassocieerd met toegenomen klinische respons. Er was een significant verschil in quetiapine serumconcentraties tussen responders en niet-responders. Deze studie liet geen correlatie zien tussen serumconcentratie en bijwerkingen van quetiapine. Dezelfde groep rapporteerde later in 2005 een zwakke relatie tussen een goede klinische respons en een dalspiegel van 50-100 µg/l<sup>4</sup>.

Fabre et al.<sup>5</sup> vond in een 3-weekse dubbelblind placebo gecontroleerde studie met 12 patiënten die 25-250 mg/dag quetiapine kregen geen significant relatie tussen plasmaconcentratie en klinisch effect.

Small et al.<sup>6</sup> zag bij 280 patiënten een significant verschil in respons tussen een hoge dosis quetiapine groep (≥750 mg quetiapine per dag) en placebo. Gemiddelde plasmaspiegel in deze hoge dosis groep was 67,8 µg/l (21,5-169 µg/l). Er werd geen significante relatie gevonden tussen de gemeten klinische uitkomsten en plasmaspiegel.

Mauri et al.<sup>7</sup> vonden geen significant verschil tussen plasmaconcentratie in responders en non- responders. Deze studie omvatte 41 patiënten die gedurende 2 weken met quetiapine (250-1000 mg/dag) behandeld werden.

In een consensusrichtlijn van de AGNP (*Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie*)<sup>8</sup> uit 2011 wordt een therapeutisch referentiegebied genoemd van 100 – 500 µg/l. Dit is gebaseerd op dezelfde studies die zijn meegenomen in de review van Sparshatt et al.<sup>2</sup>, waarin geconcludeerd wordt dat er onvoldoende bewijs is om een therapeutisch referentiegebied te definiëren.

### *Relatie quetiapine en metabolieten*

Quetiapine wordt omgezet in diverse metabolieten (figuur 1)<sup>9</sup>. N-desalkylquetiapine (norquetiapine) is farmacologisch actief, mogelijk in het bijzonder bij depressies<sup>9</sup>. Fisher et al.<sup>9</sup> heeft quetiapine en de metabolieten onderzocht in 99 samples van 59 patiënten (gemiddelde dosis quetiapine 600 mg (300-1500) per dag). Zij vonden een gemiddelde quetiapine concentratie van 116 µg/l (2-748 µg/l) en van norquetiapine van 127 µg/l (8-417 µg/l). Norquetiapine spiegels toonden de sterkste correlatie met de dosis quetiapine en werd minder beïnvloed door het type preparaat (normaal of ER) en tijdstip van inname vergeleken met quetiapine en de andere metabolieten. Er is niet gekeken naar een relatie tussen plasma concentraties en therapeutische effect.

Ostad Haji et al.<sup>15</sup> heeft bij 105 depressieve patiënten die quetiapine gebruikten (dosis  $222 \pm 125$  mg/dag) quetiapine en norquetiapine spiegels gemeten. Gemiddelde serum concentraties voor quetiapine waren 46 µg/l (25<sup>ste</sup> – 75<sup>ste</sup> percentiel 20-91 ng/ml) en voor norquetiapine 59 µg/l (25<sup>ste</sup> – 75<sup>ste</sup> percentiel 26-133 µg/l). Er was geen significant verschil in serum concentratie tussen responders en nonresponders voor norquetiapine ( $p=0,835$ ), maar een trend voor quetiapine ( $p=0,056$ ).

Altamura et al.<sup>11</sup> zag in een observationele studie (41 patiënten, schizofreen/borderline/bipolaire stoornis, 50-800 mg quetiapine) een curvilineair verband tussen de plasma norquetiapine/quetiapine concentratie ratio en een verbetering in depressie na 3 maanden bij patiënten met een bipolaire stoornis. Er was een significant negatieve lineaire relatie tussen de norquetiapine/quetiapine concentratie ratio en angst in alle patiënten.

## **Rationale voor TDM**

Gezien de zwakke relatie tussen plasmaconcentratie en klinisch effect, is er onvoldoende bewijs om een optimale plasmaconcentratie aan te bevelen. In het algemeen lijkt bij een therapeutische dosering van 200-800 mg quetiapine per dag een plasmaspiegel van 50-500 µg/l te passen. Er zijn hogere spiegels gemeten zonder toxische effecten<sup>2</sup>. Referentiewaarden voor de actieve metaboliet norquetiapine zijn nog schaars. Routinematige TDM wordt voor quetiapine niet aanbevolen. Advies is om op klinisch effect te doseren en alleen specifieke patiëntengroepen te monitoren:

- bij vermoeden van therapieontrouw;
- bij geneesmiddeleninteracties;
- bij onverklaarbare bijwerkingen of afwezigheid van respons;
- bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

## **Specifieke patiëntcategorieën**

### *Geslacht*

Geslacht lijkt geen significant effect te hebben op plasmaspiegels. Het merendeel van de studies laat geen verschil in plasmaconcentraties zien tussen mannen en vrouwen<sup>2,12,13</sup>.

### *Ouderen*

Bij ouderen was de gemiddelde plasmaklaring van quetiapine 30 tot 50% lager dan bij jongere patiënten<sup>12,13</sup>. Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagzaamheid kan het nodig zijn de dosistitratie langzamer te laten verlopen en de totale dagdosis te verlagen.

### *Leverfunctiestoornissen*

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine neemt met ongeveer 25% af bij personen met een leverfunctiestoornis. Bij een leverfunctiestoornis wordt aanbevolen om te starten met 25 mg /dag<sup>12,13</sup>.

### *Nierfunctiestoornissen*

Bij nierfunctiestoornissen is geen aanpassing van de dosering nodig<sup>12,13</sup>.

### Toxiciteit

-

## Achtergrondinformatie

### Farmacokinetiek

Quetiapine wordt voornamelijk (89%) gemetaboliseerd door CYP3A4, CYP2D6 en CYP3A5 (zie figuur 1)<sup>9</sup>. Na orale inname wordt quetiapine hoofdzakelijk (73%) in de urine uitgescheiden in metabolieten en 1% wordt onveranderd uitgescheiden<sup>9</sup>. Quetiapine wordt in verschillende metabolieten omgezet (figuur 1) waarvan norquetiapine farmacologisch actief is.

7-hydroxyquetiapine en 7-hydroxy-N-desalkylquetiapine zijn ook in verband gebracht met een farmacologische activiteit bij schizofrenie. Deze circuleren echter in zulke lage concentraties in het plasma, waardoor de bijdrage aan het klinisch effect verwaarloosbaar is<sup>9</sup>.

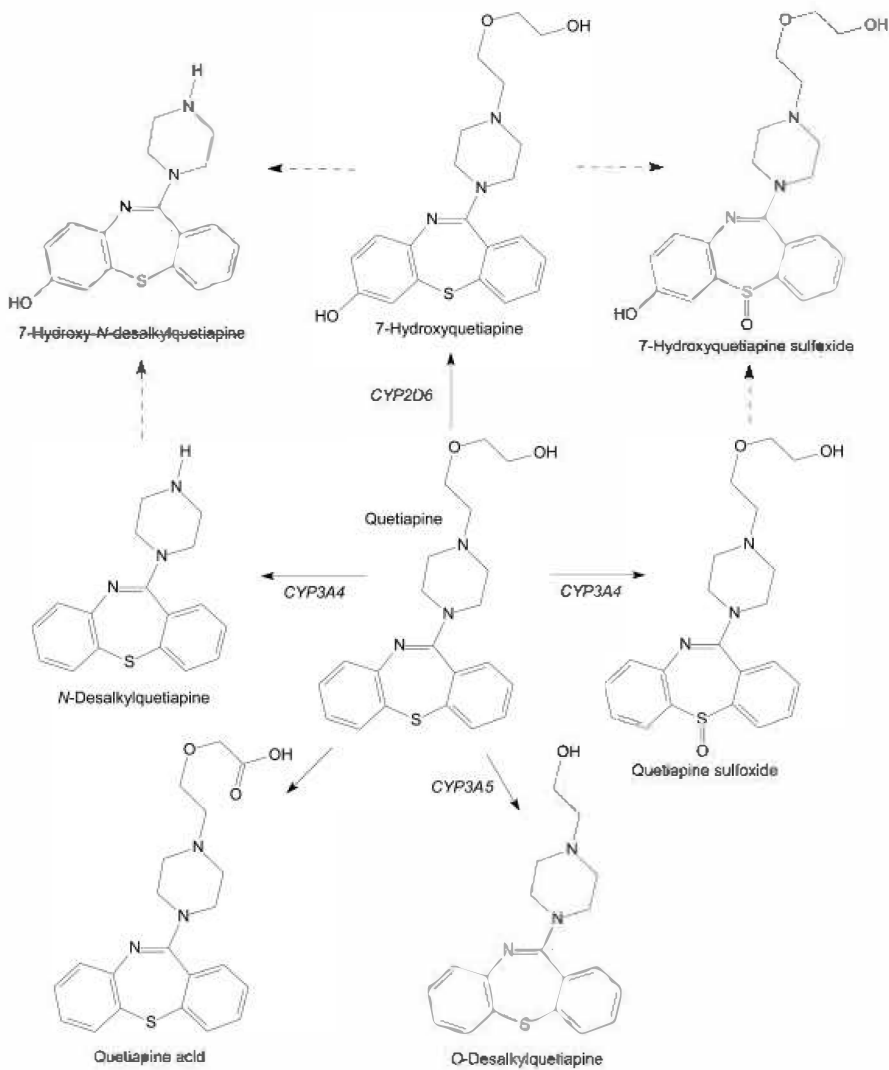
Indien quetiapine XR eenmaal daags gedoseerd vergeleken wordt met dezelfde totale dagdosis van de directe afgifte quetiapine tweemaal daags toegediend, dan is de AUC plasmaconcentratie vergelijkbaar, maar de maximale plasma concentratie (C<sub>max</sub>) is 13% lager in steady state<sup>13</sup>. Indien quetiapine XR vergeleken wordt met quetiapine met directe afgifte dan is de AUC van de norquetiapine metaboliet 18% lager<sup>13</sup>.

### Farmacogenetica

Quetiapine wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, CYP3A4 en CYP3A5 (figuur 1). Daarnaast laten een aantal studies zien dat quetiapine het substraat is van het geneesmiddel-transporteiwit P-glycoproteïne, dat wordt gecodeerd door het polymorfe ABCB1 gen<sup>17</sup>. De impact van genetische variabiliteit in CYP2D6, CYP3A5 en ABCB1 op de steady-state concentratie van quetiapine en norquetiapine is onderzocht door Bakken et al.<sup>17</sup> Er zijn 633 serum monsters van 289 psychiatrische patiënten gemeten. Daaruit bleek dat de gemiddelde dose-adjusted norquetiapine concentratie significant hoger was bij CYP2D6 poor metabolizers (33% hoger, p=0.03) en CYP2D6 heterozygote extensive metabolizers (22% hoger, P<0.001). CYP2D6 genotype had geen significante invloed op de quetiapineconcentratie. Ook ABCB1 3435C>T polymorfisme en CYP3A5 genotype hadden geen significante invloed op de quetiapine en norquetiapine concentraties. Genetische variëteit in CYP2D6, CYP3A5 en ABCB1 had geen significante invloed op de metabolische ratio van norquetiapine/quetiapine.

In een kleinere studie van Kim et al. werd er wel een significante invloed van het CYP3A5 genotype op de quetiapinespiegel gezien<sup>18</sup>. Zij keken naar de invloed van het ABCB1 en CYP3A5 genotype op de quetiapinespiegel na een single dosis van 100 mg quetiapine in 40 mannen. ABCB1 genotype had geen invloed op de quetiapinespiegel. Er werd wel een significant hogere quetiapinespiegel gevonden bij het CYP3A5\*3/\*3 (=afwezigheid van de metabole activiteit) polymorfisme vergeleken met het CYP3A5\*1/\*1 (=normale metabole capaciteit) en CYP3A5\*1/\*3 polymorfisme. Deze studie is in tegenspraak met de studie van Bakken et al., die geen effect van het CYP3A5 genotype vond<sup>17</sup>. De studie van Bakken et al. is methodologische sterker aangezien er naar steady-state concentraties in plaats van piekconcentratie gekeken werd en er meer patiënten zijn geïncludeerd.

Concluderend toont de studie van Bakken et al. aan dat genetische variabiliteit van CYP2D6 bijdraagt in de variabiliteit in steady-state serum concentraties van norquetiapine. Dit kan mogelijk klinisch relevant zijn voor patiënten die ook CYP3A4 remmers gebruiken aangezien CYP3A4 betrokken lijkt te zijn van de eliminatie van het actieve norquetiapine<sup>17</sup>. Voor CYP2D6 en ABCB1 genotype is geen eenduidig bewijs dat deze significante invloed hebben op de quetiapine en quetiapine-metabolieten concentraties.



Figuur 1: metabolisme van quetiapine<sup>9</sup>

## Interacties

**Afname quetiapine:** het metabolisme wordt versneld door bosentan, carbamazepine, efavirenz, etravirine, fenobarbital, fenytoïne, nevirapine, primidon, rifabutine of rifampicine. Verder kan de plasmaconcentratie van carbamazepine-epoxide stijgen door quetiapine.

**Toename quetiapine:** de plasmaconcentratie stijgt door atazanavir, claritromycine, elvitegravir, erytromycine, itraconazol, ketoconazol, HCV-proteaseremmers, HIV-proteaseremmers en voriconazol. Volgens de fabrikant is de combinatie gecontraïndiceerd.

## PK parameters

	F (%) <sup>14</sup>	Cl/F (l/uur) <sup>14</sup>	V (L) <sup>2</sup>	t <sub>1/2</sub> (uur) <sup>12,13</sup>	Eiwitbinding (%) <sup>12,13</sup>	Tmax (uur)
<b>Quetiapine</b>	0,7	55-87	513-710	Quetiapine : 7 Norquetiapine : 12	83	Normaal <sup>14</sup> : 1-1,5 ER <sup>13</sup> : 6

## Populatiemodellen

-

## Literatuur

1. Informatarium Medicamentorum, monografie quetiapine, Kennisbank.KNMP.nl, geraadpleegd 18-03-2015.
2. Sparshatt A, Taylor D et al. Relationship between daily dose, plasma concentrations, dopamine receptor occupancy, and clinical response to quetiapine: a review. J Clin Psychiatry 2011; 72(8): 1108-1123.
3. Dragicevic A, Sachse J et al Serum Concentrations of Quetiapine and Clinical Effects. Pharmacopsychiatry 2005; 38 – 23.

4. Dragicevic A, D Trozauer et al. Gender and age effects on quetiapine serum concentrations in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38 - A044.
5. Fabre LF Jr, Arvanitis L ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arvanitis%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=7585841](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arvanitis%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=7585841)) et al. ICI 204,636, a novel, atypical antipsychotic: early indication of safety and efficacy in patients with chronic and subchronic schizophrenia. *Clin Ther.* 1995 May-Jun;17(3):366-78.
6. Small JG, Hirsch SR et al. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(6): 549-557.
7. Mauri MC, Volonteri LS et al. Two weeks' quetiapine treatment for schizophrenia, drug-induced psychosis and borderline personality disorder : a naturalistic study with drug plasma levels. *Expert Opinion Pharmacother* 2007; 8 (14): 2207-2213.
8. Hiemke C ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hiemke%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=22053351](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hiemke%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22053351)), Baumann P ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Baumann%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=22053351](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Baumann%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22053351)), Bergemann N ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bergemann%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=22053351](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bergemann%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22053351)) et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry.* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22053351>) 2011 Sep;44(6):195-235.
9. Fisher DS ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fisher%20DS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=22777152](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fisher%20DS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22777152)), Handley SA ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Handley%20SA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=22777152](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Handley%20SA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22777152)), Flanagan RJ ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Flanagan%20RJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=22777152](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Flanagan%20RJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22777152)), et al. Plasma concentrations of quetiapine, N-desalkylquetiapine, o-desalkylquetiapine, 7-hydroxyquetiapine, and quetiapine sulfoxide in relation to quetiapine dose, formulation, and other factors. *Ther Drug Monit.* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22777152>) 2012 Aug;34(4):415-21.
10. Ostad Haji E ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ostad%20Haji%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=23739636](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ostad%20Haji%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23739636)), Wagner S ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wagner%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=23739636](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wagner%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23739636)), et al. Quetiapine and norquetiapine serum concentrations and clinical effects in depressed patients under augmentation therapy with quetiapine. *Ther Drug Monit.* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=quetiapine+and+norquetiapine+concentrations+in+depreseed+patients>) 2013 Aug;35(4):539-45.
11. Altamura AC ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Altamura%20AC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=22299714](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Altamura%20AC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22299714)), Moliterno D ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moliterno%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=22299714](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moliterno%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22299714)), et al. Effect of quetiapine and norquetiapine on anxiety and depression in major psychoses using a pharmacokinetic approach: a prospective observational study. *Clin Drug Investig.* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22299714>) 2012 Mar 1;32(3):213-9.
12. SPC Seroquel. Geraadpleegd via: <http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl> (<http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl>), 19 maart 2015.
13. SPC Seroquel XR. Geraadpleegd via: <http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl> (<http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl>), 19 maart 2015.
14. Mauri MC ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mauri%20MC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=17465637](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mauri%20MC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17465637)), Volonteri LS ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Volonteri%20LS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=17465637](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Volonteri%20LS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17465637)) et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet.* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17465637>) 2007;46(5):359-88.
15. Handley SA ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Handley%20SA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=24167685](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Handley%20SA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24167685)), Bowskill SV ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bowskill%20SV%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=24167685](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bowskill%20SV%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24167685)), et al. Plasma quetiapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 2000-2011. *Ther Adv Psychopharmacol.* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24167685>) 2013 Jun;3(3):129-37.
16. Fisher DS ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fisher%20DS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=23570966](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fisher%20DS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23570966)), Partridge SJ ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Partridge%20SJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=23570966](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Partridge%20SJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23570966)), et al. Stability of some atypical antipsychotics in human plasma, haemolysed whole blood, oral fluid, human serum and calf serum. *Forensic Sci Int.* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stability+of+some+atypical+antipsychotics+in+human+plasma%2C+haemolysed+whole+blood%2C+oral+fluid%2C+human+serum+and+calf+serum>) 2013 Jun 10;229(1-3):151-6.
17. Bakken GV, Molden E, Hermann M. Impact of genetic variability in CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on serum concentrations of quetiapine and N-desalkylquetiapine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit.* 2015 Apr;37(2):256-61
18. Kim KA, Joo HJ, Lee HM, Park JY. Influence of ABCB1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of quetiapine in healthy volunteers. *Pharmacogenet Genomics.* 2014 Jan;24(1):35-42.

## Colofon

Deze richtlijn is opgesteld door: EB Uitvlugt AIOS Ziekenhuisfarmacie en JJG van den Heuvel, ziekenhuisapotheker

Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, maart 2015.

## Bijlage

-

Revisie

-

---

Copyright ©2022 TDM-Monografie.org (/) | Disclaimer (/disclaimer)