

ORTHO~RHEUMATO

TIJDSCHRIFT VOOR REUMATOLOGIE, FYSISCHE GENEESKUNDE, ORTHOPEDIE EN SPORTGENEESKUNDE

TWEEMAANDELIJKS
AFGIFTEKANTOOR CHARLEROI X
P301123

ISSN 1379-8928

Verantwoordelijke uitgever: V. Leclercq
Varenslaan 6, 1950 Kraainem

~ NIEUWS VAN HET ACR-CONGRES 2017

- ~ Kobaltgeïnduceerde toxiciteit door metaal-op-metaal-heupprothesen
- ~ Consensus in aanpak van patiënten met laterale instabiliteit van de enkel

Ortho-Rheumato
ook op internet



D-vital forte
citron 1000/880

D-vital forte
orange 1000/880

Calci-Bone D3



WILL PHARMA



2017



2016

Parsabiv
(etelcalcetide)

2015

Repatha
(evolocumab)

2015

BLINCYTO
(blinatumomab)

2015

Kyprolis
(carfilzomib)

2015

IMLYGIC
(talimogene laherparepvec)

2011

XGEVA
(denosumab)

2010

prolia
denosumab

2009

Nplate
romiplostim

2007

Vectibix
panitumumab

2004

Mimpara
cinacalcet

2002

Neulasta
(pegfilgrastim)

2001

Aranesp
(darbepoetin alfa)

1991

NEUPOGEN
(FILGRASTIM)

A new chapter in
our innovation story

ORTHO-RHEUMATO

Tweemaandelijks
6 nummers per jaar
(Speciale uitgaven inbegrepen)

Ortho-Rheumato
is een tijdschrift
voor reumatologen,
orthopeden, internisten,
fysisch-geneeskundigen
en sportartsen

OPLAGE
2.800 exemplaren

HOOFDREDACTEUR
Alex Van Nieuwenhove

REDACTIE
Dominique-Jean Bouilliez
Erik Briers
Pierre-Emmanuel Dumortier
Philippe Mauclet

EINDREDACTIE
Stéphanie Héron

PRODUCTIE
Denis Thiry

PUBLICITEIT
France Neven
f.neven@rmnet.be

SALES ASSISTENTEN
Cécile Rysman
Leslie Selvais

VERANTWOORDELIJKE UITGEVER
Vincent Leclercq

JAARLIJKS ABONNEMENT (BELGIË)
€ 120

Alle rechten voorbehouden,
inclusief vertalingen, zelfs gedeeltelijk.
Verschijnt eveneens in het Frans.

COPYRIGHT
Reflexion Medical Network
Varenslaan 6
1950 Kraainem
Tel 02/785.07.20

**WOORD VOORAF****THERAPEUTISCHE MONITORING OM DE EFFECTIVITEIT VAN BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN TE VERHOGEN**

Biologische geneesmiddelen spelen een steeds belangrijker rol in behandeling van chronische inflammatoire reumatologische aandoeningen. Gezien de ruime ervaring met TNF-remmers, zijn deze de eerste keuze wanneer de klassieke geneesmiddelen falen. Naast de TNF-remmers infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol en golimumab zijn ook rituximab (anti-CD20), tocilizumab (anti-IL6) en abatacept (anti-CTLA-4) beschikbaar.

De doeltreffendheid van deze biologische geneesmiddelen blijkt zeer variabel tussen patiënten (interindividuele variabiliteit). Eveneens kan de therapeutische respons van een patiënt wijzigen doorheen de tijd (intra-individuele variabiliteit). Deze variabiliteit in respons kan worden opgevangen door het doseerregime te optimaliseren (aanpassen van dosis en/of doseerinterval). De rationale hierachter is het bestaan van een correlatie tussen de dosis, de dalconcentratie van het geneesmiddel in het serum en de therapeutische respons. St.Clair en collega's beschreven reeds in 2002 hoe de dalconcentratie van infliximab erg varieert tussen patiënten met reumatoïde artritis ondanks een vast doseerregime (1). In dezelfde studie wordt het verband gelegd tussen de dalconcentratie van infliximab en de klinische respons. *Therapeutic drug monitoring* (TDM) biedt een opportuniteit om de optimalisatie van het doseerregime op een kosteneffectieve en veilige manier te laten verlopen. De interindividuele variabiliteit in dalconcentraties werd waargenomen voor alle beschikbare biologische geneesmiddelen, maar de positieve associatie tussen dalconcentraties en klinische respons is het beste beschreven voor de TNF-remmers en tocilizumab (2, 3).

Twee strategieën zijn mogelijk voor de implementatie van TDM: een 'proactieve' en een 'reactieve' strategie.

Proactieve monitoring impliceert het opvolgen van de dalconcentraties bij een patiënt in remissie. Proactieve TDM vereist de beschikbaarheid van een richtwaarde voor de dalconcentratie die beoogd dient te worden. Enkel dan kan het doseerregime worden aangepast, om die vooraf bepaalde 'therapeutische' dalconcentratie te bekomen. Het identificeren van deze therapeutische richtwaarden is van groot belang voor een klinische implementatie van TDM. Bijvoorbeeld, een dalconcentratie lager dan 5µg/mL adalimumab is geassocieerd met de afwezigheid van respons (4).

Reactieve monitoring impliceert het opvolgen van dalconcentraties bij een patiënt met actieve ziekte. Zonder noodzakelijk gebruik te maken van richtwaarden, en louter gebaseerd op fundamentele principes uit de farmacokinetiek, zal een hogere dosis leiden tot een hogere dalconcentratie. Dit algemene principe is echter ondermijnd bij een immuunrespons tegen het biologische geneesmiddel. De antidrug-antilichamen (ADA) kunnen de afbraak van het geneesmiddel versnellen, wat resulteert in een verminderde blootstelling aan het geneesmiddel en bijgevolg een verminderde respons. In aanwezigheid van ADA is een dosisverhoging niet noodzakelijk effectief en eveneens niet zonder risico, vermits dit aanleiding kan geven tot infusiereacties (3).

Wanneer de dalconcentratie zeer laag is, raden we aan om ADA te meten, om zo onnodige en potentieel risicovolle dosisverhogingen te vermijden. ADA tegen infliximab zijn geassocieerd met lage dalconcentraties, een slechtere respons en infuusgerelateerde reacties. Vergelijkbare vaststellingen werden gedaan voor adalimumab, golimumab en certolizumab pegol. ADA zijn minder vaak gerapporteerd voor etanercept, rituximab, tocilizumab en abatacept en er lijken geen implicaties voor de klinische respons en veiligheid.

Kortom, TDM omvat meer dan louter het analyseren en rapporteren van de dalconcentratie van het geneesmiddel, maar is bovenal een middel om een therapeutische interventie rationeel en objectief te onderbouwen.

Erwin Dreesen, Ann Gils

Laboratorium voor Therapeutische en Diagnostische Antilichamen, Departement Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen, KU Leuven

Referenties

1. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1451-9.
2. Dreesen E, Bossuyt P, Mulleman D, Gils A, Pascual-Salcedo D. Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Clin Pharmacol* 2017;9(4):101-11.
3. Medina F, Plasencia C, Goupille P, Ternant D, Balsa A, Mulleman D. Current practice for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in rheumatoid arthritis. *Ther Drug Monit* 2017;39(4):364-9.
4. Jani M, Chinoy H, Warren RB, Griffiths CEM, Plant D, Fu B, et al. Clinical utility of random anti-tumor necrosis factor drug-level testing and measurement of antidrug antibodies on the long-term treatment response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(8):2011-9.

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: XELJANZ 5 mg filmomhulde tabletten. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke filmomhulde tablet bevat tofacitinibcitraat, overeenkomend met 5 mg tofacitinib. **Hulpstof met bekend effecte:** Elke tablet bevat 59,44 mg lactose. **FARMACEUTISCHE VERMIDDELEN:** Filmomhulde tablet. Witte, ronde tablet met een diameter van 7,9 mm, met aan de ene zijde de inscriptie 'Pfizer' en aan de andere zijde 'JXS'. **KLINISCHE GEVEGENS: Therapeutische indicatie:** XELJANZ in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA) bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor één of meerdere disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD's). XELJANZ kan worden gegeven als monotherapie indien methotrexaat niet wordt verdragen of indien behandeling met methotrexaat niet gepast is. **Doosering en wijze van toediening:** De behandeling dient te worden gestart en plaats te vinden onder toezicht van gespecialiseerde artsen met ervaring in de diagnose en behandeling van RA. **Dosering:** De aanbevolen dosis is 5 mg tweemaal daags toegedient. **Dosisaanpassing:** Er is geen dosisaanpassing nodig bij gebruik in combinatie met methotrexaat. **Orderbreking en stopzetting van de toediening:** Indien een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient de behandeling met XELJANZ te worden onderbroken totdat de infectie onder controle is. **Orderbreking van de toediening kan nodig zijn voor de behandeling van aan de dosis gerelateerde laboratoriumafwijkingen, waaronder lymfopenie, neutropenie en anemie.** Zoals beschreven in de tabel 1, 2 en 3 hieronder worden aanbevelingen voor de tijdelijke orderbreking of het definitief stoppen van de behandeling gedaan op basis van de ernst van de laboratoriumafwijkingen. **Starten van de toediening wordt niet aanbevolen bij patiënten met een absoluut lymfocytenaantal lager dan 750 cellen/mm³. Tabel 1: Laag absoluut lymfocytenaantal (ALC).** Vermelde gegevens: Laboratoriumwaarde (cellen/mm³). **Aanbeveling:** ALC hoger dan of gelijk aan 750. **De dosis dient te worden gehandhaafd.** ALC 500-750: Bij aanhoudende dalingen (twee opeenvolgende routinetesten tussen deze waarden) tussen deze waarden dient de toediening te worden onderbroken totdat de ALC hoger is dan 750. **Wanneer de ALC hoger is dan 750, hervatten met tweemaal daags 5 mg ALC lager dan 500:** Indien de laboratoriumwaarde wordt bevestigd door herhaald testen binnen 7 dagen dient de toediening te worden stopgezet. **Starten van de toediening wordt niet aanbevolen bij patiënten met een absoluut neutrofielenaantal (ANC) lager dan 1.000 cellen/mm³. Tabel 2: Laag absoluut neutrofielenaantal (ANC).** Vermelde gegevens: Laboratoriumwaarde (cellen/mm³). **Aanbeveling:** ALC hoger dan 1.000. **De dosis dient te worden gehandhaafd.** ANC 500-1.000: Bij aanhoudende dalingen (twee opeenvolgende routinetesten tussen deze waarden) tussen deze waarden dient de toediening te worden onderbroken totdat de ANC hoger is dan 1.000. **Wanneer de ANC hoger is dan 1.000, hervatten met tweemaal daags 5 mg ANC lager dan 500:** Indien de laboratoriumwaarde wordt bevestigd door herhaald testen binnen 7 dagen dient de toediening te worden stopgezet. **Starten van de toediening wordt niet aanbevolen bij patiënten met een hemoglobinewaarde lager dan 9 g/dl. Tabel 3: Lage hemoglobinewaarde.** Vermelde gegevens: Laboratoriumwaarde (g/dl). **Aanbeveling:** Minder dan of gelijk aan 2 g/dl daling en hoger dan of gelijk aan 9,0 g/dl. **De dosis dient te worden gehandhaafd.** Meer dan 2 g/dl daling of lager dan 8,0 g/dl (bevestigd door herhaald testen): De toediening dient te worden onderbroken totdat de hemoglobinewaarden zijn genormaliseerd. **Bijzondere populaties:** **Nierinsufficiëntie:** Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (Child-Pugh A). **De dosis dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B).** XELJANZ dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C). **Ouderen:** Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar en ouder. **Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten van 75 jaar en ouder.** Voor oudere patiënten die moeite hebben met slikken, mogen XELJANZ 5 mg tabletten worden geplet en ingenomen met water. **Pediatrische patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van XELJANZ bij kinderen in de leeftijd van 2 jaar tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. **Er zijn geen gegevens beschikbaar.** Er is geen relevante toepasbaarheid van XELJANZ bij kinderen jonger dan 2 jaar voor de indicatie van juveniele idiopathische artritis. **Interacties tussen geneesmiddelen:** De dosis XELJANZ dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg bij patiënten die krachtige remmers van cytochrom (CYP) P450 3A4 (bijv. ketoconazol) krijgen. **De dosering van XELJANZ dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg bij patiënten die gelijktijdig één of meer geneesmiddelen krijgen die leiden tot zowel een matige remming van CYP3A4 als een krachtige remming van CYP2C19 (bijv. fluconazol). Wijze van toediening:** Oraal gebruik. XELJANZ wordt oraal gegeven, met of zonder voedsel. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Actieve tuberculose (tbc), ernstige infecties zoals sepsis, of opportunistische infecties. Ernstige leverinsufficiëntie. Zwangerschap en borstvoeding. **Bijwerkingen:** Samenstelling van het veiligheidsprofiel: De veiligheidsgegevens zijn afkomstig van zes dubbelblinde, gecontroleerde, multicenter onderzoeken met een duur variërend van 6 tot 24 maanden (onderzoeken I-VI). In totaal werden 6.194 patiënten (fase 1, 2, 3 en langetermijntensieonderzoeken) behandeld met een dosis XELJANZ, met een gemiddelde duur van 3,13 jaar, met 19.405,8 patiëntjaren van geaccumuleerde totale blootstelling aan het geneesmiddel, gebaseerd op maximaal acht jaar continue blootstelling aan XELJANZ. Alle patiënten in deze onderzoeken hadden matige tot ernstige RA. In de onderzoekspopulatie van XELJANZ was de gemiddelde leeftijd 52,1 jaar en 83,2% was vrouw. De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen waren ernstige infecties. De vaakst voorkomende ernstige infecties die zijn gemeld met XELJANZ waren pneumonie, cellulitis, herpes zoster, urineweginfectie, diverticulitis en appendicitis. Als opportunistische infecties werden tbc en andere mycobacteriële infecties, cryptokokken, histoplasma, oesofagale candidiasis, multidermatomale herpes zoster, cytomegalovirus, BK-virusinfecties en listeriose gemeld met XELJANZ. Sommige patiënten hadden een verspreide ziekte in plaats van een gelokaliseerde ziekte. Er kunnen ook andere ernstige infecties optreden die niet in klinische onderzoeken werden gemeld (bijv. coxielidomycose). De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de eerste 3 maanden in gecontroleerde klinische onderzoeken waren hoofdpijn, bovenste luchtweginfecties, nasofaryngitis, diaree, misselijkheid en hypertensie (zie tabel 4, bijwerkingen, gebaseerd op alle onderzoekslooptijden). Het percentage patiënten dat stopte met de behandeling vanwege bijwerkingen tijdens de eerste 3 maanden van de dubbelblinde, placebo- of methotrexaat-gecontroleerde onderzoeken bedroeg 3,8% voor patiënten die XELJANZ namen. De vaakst voorkomende infecties die leidden tot stopzetting van de behandeling waren herpes zoster en pneumonie. **Overzichtstabel van bijwerkingen:** De bijwerkingen die worden vermeld in onderstaande tabel worden weergegeven per systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentiecategorie, gedefinieerd met de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100), $<$ 1/100, soms (≥ 1/1.000, $<$ 1/100) of zelden (≥ 1/10.000, $<$ 1/1.000). Binnen elke frequentie-categorie worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. **Tabel 4: Bijwerkingen: infecties en parasitaire aandoeningen:** Zeer vaak: Nasofaryngitis; Vaak: Pneumonie, Griep, Herpes zoster, Urineweginfectie, Sinusitis, Bronchitis, Faryngitis; Soms: Sepsis, Tuberculose, Pneumokokkenpneumonie, Bacteriële pneumonie, Diverticulitis, Pyloritis, Bacteriële diarree, Herpes simplex, Virale gastro-enteritis, Virale infectie; Zelden: Tbc van het centrale zenuwstelsel, Cryptokokkenmeningitis, Ungepaste tbc, Necrotiserende fasciitis, Bacteriële, Stafylokokkenbacteriëmie, Pneumocystis jirovecii-pneumonie, Entercefalitis, Atypische mycobacteriële infectie, Mycobacterium avium-complex-infectie, Cytomegalovirusinfectie, Neoplasmata, benigna, maligna en niet-gespecificeerd (inclusief system en papule); Soms: Niet-melanome huidkankers. **Bloed- en lymfiesysteemstoornissen:** Vaak: Leukopenie, Anemie; Soms: Lymfopenie, Neutropenie. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Vaak: Dyslipidemie, Hyperlipidemie; Soms: Dehydratie. **Psychische stoornissen:** Vaak: Insomnie, Zenuwstelselaandoeningen; Vaak: Hoofdpijn; Soms: Parasthesie, Bloedvataandoeningen; Vaak: Hypertensie. **Ademhalingstelsel, borstkas- en mediastinumstoornissen:** Vaak: Dyspnoe, Hoesten; Soms: Bijholteverstopping, Maagdarmstelselaandoeningen; Vaak: Abdominale pijn, Braken, Diarree, Misselijkheid, Gastritis, Dyspepsie. **Lever- en galblaandoeningen:** Soms: Hepatische stoornissen. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** Vaak: Rash; Soms: Erytheem, Purpuit, Slietstaprelstreef- of bindweefelsaandoeningen; Vaak: Slietstaprelstreef, Artiralgie; Soms: Zenuwstelselzwellings. **Tendinitis.** Algemene aandoeningen en toedieningsoplossingsstoornissen: Vaak: Pyrexie, Perifer oedeem. **Vermelde onderzocht:** Vaak: Levensvermogen verhoogd, Cholesterol in bloed verhoogd, Gewicht toegenomen, Creatininesnelheidsindex in bloed verhoogd; Soms: Transaminasen verhoogd, Leverfunctietesten abnormal, Gamma-glutamyltransferase verhoogd, Creatinine in bloed verhoogd, 'Low-density' lipoproteïne verhoogd. **Letside, intoxicaties en verlichtingscomplicaties:** Soms: Ligamentverstuiking, Spiervernikking. **Beschrijving van geselsteelde bijwerkingen:** Alle infecties in gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken bedroegen de percentages voor infecties over 0 tot 3 maanden in de groep met tweemaal daags 5 mg XELJANZ als monotherapie (totaal 616 patiënten) en de groep

met tweemaal daags 10 mg XELJANZ als monotherapie (totaal 642 patiënten) respectievelijk 16,2% (100 patiënten) en 17,9% (115 patiënten), vergeleken met 18,9% (23 patiënten) in de placebo-groep (totaal 122 patiënten). In gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken met achtergrond-DMARD's bedroegen de percentages voor infecties over 0 tot 3 maanden in de groep met tweemaal daags 5 mg XELJANZ plus DMARD (totaal 975 patiënten) en in de groep met tweemaal daags 10 mg XELJANZ plus DMARD (totaal 969 patiënten) respectievelijk 21,3% (207 patiënten) en 21,8% (211 patiënten) (103 patiënten) in de groep met placebo plus DMARD (totaal 559 patiënten). De vaakst gemelde infecties waren bovenste luchtweginfecties en nasofaryngitis (respectievelijk 3,7% en 2,9%). Het totale incidentiecijfer voor infecties met XELJANZ in de langetermijnveiligheidspopulatie met alle blootstellingen (totaal 4.867 patiënten) bedroeg 46,1 patiënten met voornamelijk per 100 patiëntjaren voor respectievelijk tweemaal daags 5 mg en 10 mg. Voor patiënten op monotherapie (totaal 1.750) bedroegen de aantallen 48,9 en 41,3 patiënten met voornamelijk per 100 patiëntjaren voor respectievelijk tweemaal daags 5 mg en 10 mg. Voor patiënten op achtergrond-DMARD's (totaal 3.117) bedroegen de aantallen 41,0 en 50,3 patiënten met voornamelijk per 100 patiëntjaren voor respectievelijk tweemaal daags 5 mg en 10 mg. **Ernstige infecties:** In de 6 maanden en 24 maanden durende gecontroleerde klinische onderzoeken bedroeg het aantal ernstige infecties in de groep met tweemaal daags 5 mg XELJANZ als monotherapie 1,7 patiënt met voornamelijk per 100 patiëntjaren. In de groep met tweemaal daags 10 mg XELJANZ als monotherapie bedroeg het aantal 1,5 patiënt met voornamelijk per 100 patiëntjaren, het aantal bedroeg 0 vooralleen per 100 patiëntjaren voor de placebo-groep en het aantal bedroeg 1,9 patiënt met voornamelijk per 100 patiëntjaren voor de methotrexaat-groep. In onderzoeken met een duur van 6, 12 of 24 maanden bedroegen de aantallen ernstige infecties in de groep met tweemaal daags 5 mg XELJANZ plus DMARD in de groep met tweemaal daags 10 mg XELJANZ plus DMARD respectievelijk 3,6 en 3,4 patiënten met voornamelijk per 100 patiëntjaren, vergeleken met 1,7 patiënt met voornamelijk per 100 patiëntjaren in de groep met placebo plus DMARD. In de langetermijnveiligheidspopulatie met alle blootstellingen bedroegen de totale aantallen ernstige infecties 2,4 en 3,0 patiënten met voornamelijk per 100 patiëntjaren voor respectievelijk de groep met tweemaal daags 5 mg en de groep met tweemaal daags 10 mg XELJANZ. De vaakst voorkomende ernstige infecties waren pneumonie, herpes zoster, urineweginfectie, cellulitis, gastro-enteritis en diverticulitis. Gevallen van opportunistische infecties zijn gemeld. **Ernstige infecties bij ouderen:** Van de 4.271 patiënten die deelnamen aan onderzoeken I-VI waren in totaal 608 RA-patiënten 65 jaar en ouder, waaronder 85 patiënten die deelnamen aan onderzoeken met de frequentie van ernstige infecties bij met XELJANZ behandelde patiënten van 65 jaar en ouder was hoger dan bij degenen jonger dan 65 jaar (respectievelijk 4,8 per 100 patiëntjaren vs. 2,4 per 100 patiëntjaren). Aangezien de incidentie van infecties in de oudere populatie over het algemeen hoger is, is voorzichtigheid geboden bij behandeling van ouderen. **Virale reactivering:** In klinische onderzoeken met XELJANZ bleken Japanse en Koreaanse patiënten een hoger percentage herpes zoster te hebben dan werd waargenomen in andere populaties, evenals patiënten met een lang bestaande RA die eerder al behandeld zijn met twee of meer biologische DMARD's. Patiënten met een ALC van minder dan 1.000 cellen/mm³ kunnen een verhoogd risico hebben op herpes zoster. **Laboratoriumtesten:** Lymfocyten: In de gecontroleerde klinische onderzoeken werden ALC-dalingen tot minder dan 500 cellen/mm³ bevestigd bij 0,3% van de patiënten en voor ALC tussen 500 en 750 cellen/mm³ bij 1,9% van de patiënten voor de doses van tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg gecombineerd. In de langetermijnveiligheidspopulatie werden ALC-dalingen tot minder dan 500 cellen/mm³ bevestigd bij 1,3% van de patiënten en voor ALC tussen 500 en 750 cellen/mm³ bij 8,4% van de patiënten voor de doses van tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg gecombineerd. Een bevestigde ALC van minder dan 750 cellen/mm³ ging gepaard met een verhoogde incidentie van ernstige infecties. **Neutrofielen:** In de gecontroleerde klinische onderzoeken werden dalingen in de ANC tot minder dan 1.000 cellen/mm³ bevestigd bij 0,08% van de patiënten voor de doses van tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg gecombineerd. In geen enkele behandelingsgroep werden bevestigde dalingen in de ANC tot minder dan 500 cellen/mm³ waargenomen. Er was geen duidelijk verband tussen neutropenie en het optreden van ernstige infecties. In de langetermijnveiligheidspopulatie bleven het patroon en de incidentie van bevestigde dalingen in de ANC overeenkomen met wat werd gezien in de gecontroleerde klinische onderzoeken. **Levensrijmtesten:** Bevestigde verhogingen in levensrijmten hoger dan 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde (3x ULN) werden soms waargenomen. Bij patiënten met verhoogde levensrijmwaarden resulteerde een wijziging in het behandelingsregime, zoals een verhoging van de dosis van gelijktijdig DMARD, orderbreking van XELJANZ of een verhoging van de dosis XELJANZ, tot een daling of normalisatie van de levensrijmwaarden. In het gecontroleerde gedeelte van het fase 3-monotherapieonderzoek (0-3 maanden) (onderzoek II) werden ALAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 1,65%, 0,41% en 0% van de patiënten die respectievelijk placebo, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen. In dit onderzoek werden ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 1,65%, 0,41% en 0% van de patiënten die respectievelijk placebo, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen. In het fase 3-monotherapieonderzoek (0-24 maanden) (onderzoek VI) werden ALAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 7,9%, 3,0% en 3,0% van de patiënten die respectievelijk methotrexaat, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen. In dit onderzoek werden ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 3,3%, 1,6% en 1,5% van de patiënten die respectievelijk methotrexaat, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen. In het gecontroleerde gedeelte van de fase 3-onderzoeken met achtergrond-DMARD's (0-3 maanden) (onderzoek II-V) werden ALAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 0,9%, 1,24% en 1,14% van de patiënten die respectievelijk placebo, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen. In deze onderzoeken werden ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 0,72%, 0,5% en 0,31% van de patiënten die respectievelijk placebo, tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen. In de langetermijnveiligheidspopulatie met monotherapie werden ALAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 1,1% en 1,4% van de patiënten die respectievelijk tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen. ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij $<$ 0,1% in zowel de groep met tweemaal daags 5 mg tofacitinib als in de groep met tweemaal daags 10 mg tofacitinib. In de langetermijnveiligheidspopulatie met achtergrond-DMARD's werden ALAT-stijgingen hoger dan 3x ULN waargenomen bij 1,8% en 1,6% van de patiënten die respectievelijk tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen. ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN werden waargenomen bij $<$ 1,0% in zowel de groep met tweemaal daags 5 mg XELJANZ als in de groep met tweemaal daags 10 mg XELJANZ. **Lipiden:** Stijgingen in lipidenparameters (totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden) werden voor de eerste keer beoordeeld één maand na de aanvang van XELJANZ in de gecontroleerde, dubbelblinde klinische onderzoeken bij RA. Op dit tijdstip werden stijgingen waargenomen die daarna stabiel bleven. De veranderingen in lipidenparameters vanaf de beginmeting tot en met het einde van het onderzoek (6-24 maanden) in de gecontroleerde klinische onderzoeken bij RA worden hieronder samengevat. De gemiddelde LDL-cholesterolwaarde steeg met 15% in de arm met tweemaal daags 5 mg XELJANZ en met 20% in de arm met tweemaal daags 10 mg XELJANZ op maand 12. De gemiddelde HDL-cholesterolwaarde steeg met 17% in de arm met tweemaal daags 5 mg XELJANZ en met 18% in de arm met tweemaal daags 10 mg XELJANZ op maand 12. In de arm met tweemaal daags 5 mg XELJANZ en met 20% in de arm met tweemaal daags 10 mg XELJANZ op maand 24. Na het starten van de behandeling met XELJANZ keerden de lipidenwaarden terug naar de beginwaarden. De gemiddelde verminderingen LDL-cholesterol/HDL-cholesterol en apolipoproteïne B (ApoB)/ApoA1 waren in principe onveranderd bij met XELJANZ behandelde patiënten. In een gecontroleerd klinisch onderzoek namen de verhoogde LDL-cholesterol- en ApoB-waarden weer af naar de waarden van voor de behandeling als reactie op behandeling met statines. In de langetermijnveiligheidspopulaties bleven de stijgingen in lipidenparameters overeenkomen met wat werd gezien in de gecontroleerde klinische onderzoeken. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de veiligheid van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Bij vermoedelijke bijwerkingen wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortastraat, 401, 40, B-1060 Brussel (website: www.fagg.be; e-mail: adverse.drug.reactions@fagg.afims.be). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/17/178/001, EU/1/17/178/002, EU/1/17/178/003, EU/1/17/178/004. **AFSPREKING:** Op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 05/2017.

Terugbetaald vanaf 1 december 2017

	Publiekprijs	Remgeld**
Xeljanz® 56 x 5mg	1 044,86 €	11,90 €
Xeljanz® 180 x 5mg	2 672,60 €	14,80 €

XELJANZ®

[tofacitinibcitraat]

SMALL PILL



Een nieuwe, krachtige, orale behandelingsoptie voor uw patiënten met reumatoïde artritis*1-6



> 8 jaar klinische ervaring¹ en beschikbaar in > 80 landen⁷
 > 90.000 patiënten wereldwijd⁷



17/1144 november 2017

* XELJANZ® in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA) bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor één of meerdere disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD's). XELJANZ® kan worden gegeven als monotherapie indien methotrexaat niet wordt verdragen of indien behandeling met methotrexaat niet gepast is.
 ** Gewoon verzerden (preferentieel verzerden 79€ voor de doos met 56 tabletten en 9,8€ voor de fles met 180 tabletten)
 1. SKP Xeljanz® Mei 2017. 2. Burmester GR et al. Lancet 2013; 381: 451-460. 3. van Vollenhoven RF et al. N Engl J Med 2012; 367: 508-519. 4. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2013; 65: 559-570. 5. Fleischmann R et al. N Engl J Med 2012; 367: 495-507. 6. Feist E & Burmester GR. Rheumatology 2013; 52: 1352-1357. 7. Pfizer data on file.

1,8% en 1,6% van de patiënten die respectievelijk tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg XELJANZ kregen. ASAT-stijgingen hoger dan 3x ULN werden waargenomen bij $<$ 1,0% in zowel de groep met tweemaal daags 5 mg XELJANZ als in de groep met tweemaal daags 10 mg XELJANZ. **Lipiden:** Stijgingen in lipidenparameters (totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden) werden voor de eerste keer beoordeeld één maand na de aanvang van XELJANZ in de gecontroleerde, dubbelblinde klinische onderzoeken bij RA. Op dit tijdstip werden stijgingen waargenomen die daarna stabiel bleven. De veranderingen in lipidenparameters vanaf de beginmeting tot en met het einde van het onderzoek (6-24 maanden) in de gecontroleerde klinische onderzoeken bij RA worden hieronder samengevat. De gemiddelde LDL-cholesterolwaarde steeg met 15% in de arm met tweemaal daags 5 mg XELJANZ en met 20% in de arm met tweemaal daags 10 mg XELJANZ op maand 12. De gemiddelde HDL-cholesterolwaarde steeg met 17% in de arm met tweemaal daags 5 mg XELJANZ en met 18% in de arm met tweemaal daags 10 mg XELJANZ op maand 12. In de arm met tweemaal daags 5 mg XELJANZ en met 20% in de arm met tweemaal daags 10 mg XELJANZ op maand 24. Na het starten van de behandeling met XELJANZ keerden de lipidenwaarden terug naar de beginwaarden. De gemiddelde verminderingen LDL-cholesterol/HDL-cholesterol en apolipoproteïne B (ApoB)/ApoA1 waren in principe onveranderd bij met XELJANZ behandelde patiënten. In een gecontroleerd klinisch onderzoek namen de verhoogde LDL-cholesterol- en ApoB-waarden weer af naar de waarden van voor de behandeling als reactie op behandeling met statines. In de langetermijnveiligheidspopulaties bleven de stijgingen in lipidenparameters overeenkomen met wat werd gezien in de gecontroleerde klinische onderzoeken. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de veiligheid van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Bij vermoedelijke bijwerkingen wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortastraat, 401, 40, B-1060 Brussel (website: www.fagg.be; e-mail: adverse.drug.reactions@fagg.afims.be). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/17/178/001, EU/1/17/178/002, EU/1/17/178/003, EU/1/17/178/004. **AFSPREKING:** Op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 05/2017.

ORTHO-RHEUMATO

EDITORIAL BOARD

Thierry Appelboom
 Yves Boutsen
 Jean-Pierre Castiaux
 André Debruyne
 Luc De Clerck
 Filip De Keyser
 Luc De Smet
 Jean-Pierre Devogelaer
 Patrick Durez
 Chris Goossens
 Michel Malaise
 Herman Mielants
 Stefaan Poriau
 Jean-Yves Reginster
 Renno Roelandt
 Jean-Jacques Rombouts
 Serge Steinfeld
 Wim Stevens
 Jan Van Zundert
 René Verdonk
 Jan Victor
 Johan Waes



UPP
 Lid van de Unie van de Uitgevers
 van de Periodieke Pers

De verantwoordelijkheid voor de artikelen in Ortho-Rheumato berust bij de auteurs. Vanwege de snelle evolutie van de medische wetenschap, is het aan te bevelen de diagnostische richtlijnen te toetsen aan de huidige stand van de wetenschap.

INHOUD

WOORD VOORAF

THERAPEUTISCHE MONITORING OM DE EFFECTIVITEIT VAN BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN TE VERHOGEN

Erwin Dreesen, Ann Gils (KU Leuven)

3

ORTHO

KOBALTGEÏNDUCEERDE TOXICITEIT DOOR METAAL-OP-METAAL-HEUPPROTHESEN

Laura Leyssens (UGent), et al.

6

CONGRES

NIEUWS VAN HET ACR-CONGRES 2017

Jean-Claude Lemaire

13

ORTHO

CONSENSUS IN AANPAK VAN PATIËNTEN MET LATERALE INSTABILITEIT VAN DE ENKEL

Frederick Michels, Filip Stockmans, Giovanni Matricali (AZ Groeninge en UZ Leuven)

20

NIEUW IN DE REUMATOLOGIE

UIT DE LITERATUUR

Heidi Van de Keere

24

BEELDEN EN BEWEGING

SPONTAAN SPINAAL EPIDURAAL HEMATOOM BIJ ACUTE RUGPIJN

Aliaksandr Anisau (UGent), et al.

34

ORTHO

AANHOUDENDE NACHTELIJKE PIJN IN DE ENKEL BIJ EEN JONGE BASKETBALLER

Karolien Vleugels, et al. (UZ Antwerpen)

38

AGENDA

42

KOBALTGEÏNDUCEERDE TOXICITEIT DOOR METAAL-OP-METAAL-HEUPPROTHESEN

Laura Leyssens¹, Bart Vinck^{1,2}, Catherine Van Der Straeten^{3,4}, Leen Maes^{1,5}

1. Vakgroep Spraak-, Taal- en Gehoorwetenschappen, UGent

2. Department of Speech-Language Pathology and Audiology, University of Pretoria, South Africa

3. Department of Surgery & Cancer, Musculoskeletal Sciences and Technology, Imperial College London, UK

4. Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, UGent

5. Departement klinische audiologie, UZ Gent

Kobalt is een belangrijke component van de metaal-op-metaal (MoM)-heupprothese, die geplaatst wordt bij patiënten met vergevorderde schade aan het heupgewricht. Het laatste decennium verschenen verschillende gevalstudies van systemische toxiciteit bij patiënten met een MoM-heupprothese, en enkele fabrikanten hebben hun implantdesigns van de markt gehaald vanwege hoge revisiepercentages op korte termijn. De ongerustheid die daaruit volgde, gaf aanleiding tot veelvuldig experimenteel en klinisch onderzoek naar de onderliggende mechanismen en de dosis-responsrelatie van kobaltgeïnduceerde systemische toxiciteit. Ondanks alle inspanningen van de voorbije jaren bestaat er vandaag nog steeds geen uniform criterium voor de vroegtijdige detectie van systemische toxische verschijnselen ten gevolge van kobalt, en hangt de opvolging van patiënten met een MoM-heupprothese voornamelijk af van de behandelende orthopedist. In dit artikel geven we een overzicht van de recente inzichten én van de *information gaps* in de mogelijk toxische effecten van kobalt op lokaal en systemisch niveau, de factoren die hierin een rol spelen, en de dosis-responsrelatie van systemische kobaltgeïnduceerde toxiciteit.

INLEIDING

De mens komt in het dagelijks leven relatief frequent in contact met het chemisch element kobalt (Co) en zijn verbindingen. Enerzijds is kobalt een spoorelement, dat – in kleine hoeveelheden – onmisbaar is voor een optimale groei en functie van verschillende organismen. Zo vervult kobalt een biologische rol als metaalcomponent van vitamine B12, ook wel cyanocobalamine genoemd. Anderzijds kunnen specifieke kobaltverbindingen toxisch zijn voor de omgeving en het menselijk lichaam na excessieve blootstelling.

Humaan contact met kobalt volgt in eerste instantie uit opname via de voeding of voedingssupplementen, en uit inhalatie of inname van lucht, drinkwater en bodempartikels vervuild met kobalt. Daarnaast kan men beroepsmatig

blootgesteld worden aan kobalt in de diamant-, verf- en pigment-, en hardmetaalindustrie. Ten slotte heeft kobalt verscheidene medische toepassingen. In de jaren 50-60 van vorige eeuw werden kobaltchloride (CoCl₂)-preparaten aangewend in de behandeling van anemie vanwege het stimulerende effect op de productie van hemoglobine en rode bloedcellen (1). Vandaag is kobalt een belangrijke component van allerlei orthopedische hulpmiddelen, zoals metalen schroeven, knieprothesen en heupprothesen.

De metaal-op-metaal (MoM)-heupprothese kent een uitgebreide geschiedenis. De eerste generatie werd geïntroduceerd in de jaren 50, die tien jaar later geleidelijk aan vervangen werd door metaal-op-polyethyleen (MoP)-articulaties omdat ze een lager risico op frictie inhielden en goedkoper waren (2, 3). Op langere termijn bleken de

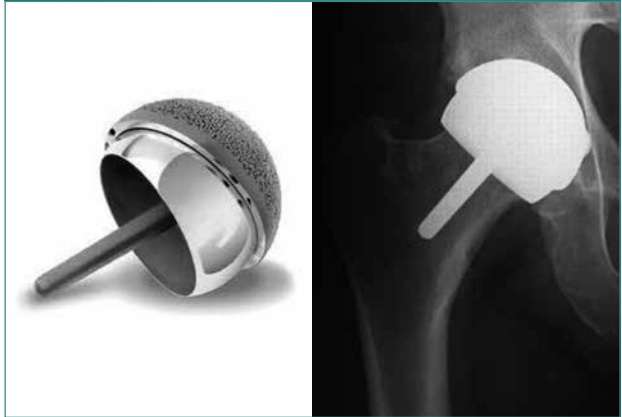
MoP-prothesen echter gevoelig voor slijtage, leidend tot periprothetische complicaties zoals osteolyse en dislocatie van de prothese (4). Bijgevolg nam de populariteit van de MoP-prothesen af. In dezelfde periode zorgden innovaties in de MoM-prothesen voor een hogere duurzaamheid van het implantaat, die daarom als gunstig bestempeld werden voor jongere patiënten (5). Deze ‘tweede generatie’ MoM-prothesen omvatten uiteindelijk 10% van alle geplaatste heupprothesen in ontwikkelde landen tussen 1990 en 2010 (6). Enkele jaren geleden ontstond echter ongerustheid over de MoM-prothese, nadat verscheidene fabrikanten hun implantdesigns van de markt haalden wegens onverwacht hoge revisiepercentages op korte termijn. Andere designs, zoals de *Birmingham hip resurfacing*, deden het dan weer bijzonder goed, en dit vooral bij jonge, actieve patiënten.

Vandaag worden twee types van heupartroplastiek toegepast met MoM-prothesen: totaleheupartroplastiek (THA) (**Figuur 1**) of heup-resurfacing-artroplastiek (HRA) (**Figuur 2**). Bij de laatste wordt het femurbot van de patiënt bewaard en bedekt met een metalen component, wat een hoger bewegingsniveau toestaat en de duurzaamheid bevordert. Om die redenen wordt deze prothese frequent geplaatst bij jonge patiënten (7).

Figuur 1: Metaal-op-metaal-totaleheupprothese met kleine (A) en grote femurkop (B).



Figuur 2: Metaal-op-metaal-resurfacingheupprothese.



KOBALT- EN CHROOMIONEN VAN MoM-HEUPPROTHESEN

De MoM-heupprothese bestaat hoofdzakelijk uit kobalt en chroom (Cr) en kan kleine hoeveelheden van andere metalen bevatten (bv. molybdeen, aluminium, nikkel). De vorming van kobalt- en chroomionen is het resultaat van twee processen. Door frictie tussen de articulerende oppervlakken worden talrijke slijtagepartikels geproduceerd, die zich in de orde van grootte van een nanometer situeren (8). Vervolgens ontstaan de ionen door corrosie tussen deze slijtagepartikels en de metalen oppervlakken (9). Het slijtageproces is dus de spilfactor in de vorming van metaalionen, en kan negatief beïnvloed worden door factoren als suboptimale plaatsing van de prothese (10). Een verhoogde slijtage zal op zijn beurt het vrijkomen van metaalionen doen toenemen. Vrijgekomen Co- en Cr-ionen zullen binden aan eiwitten in het synoviale vocht en andere aangrenzende weefsels, en kunnen uiteindelijk terechtkomen in de bloed- en lymfatische circulatie (11).

Verscheidene studies hebben een duidelijk verband aangetoond tussen een systemisch verhoogde ionenconcentratie en toegenomen slijtage en/of voorkomen van periprothetische complicaties (12-14). Op basis van deze bevinding hebben verschillende gezondheidsinstanties en onderzoekers grenswaarden gedefinieerd om patiënten te identificeren met verhoogde slijtage en dus een hoog risico op lokale complicaties (12, 15-17), ook wel *adverse local tissue reactions* (ALTR) genoemd (5, 18). De sensitiviteit en specificiteit van deze waarden bleek over het algemeen echter slechts matig. Vandaag lijkt men het erover eens te zijn dat de systemische ionenconcentraties (in bloed/urine) met voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen te worden, en benadrukt men het belang van bijkomende klinische onderzoeken zoals beeldvorming.

SYSTEMISCHE TOXICITEIT BIJ MoM-HEUPPROTHESEN

Het binnendringen van de gevormde metaalionen in de bloed- en lymfatische circulatie kan in sommige gevallen leiden tot systemische toxische reacties. In deze context zouden kobaltionen toxischer zijn dan chroomionen, omdat ze een hogere wateroplosbaarheid hebben en meer vatbaar zijn om zich te binden met biomoleculen zoals DNA (desoxyribonucleïnezuur), RNA (ribonucleïnezuur) en eiwitten (19).

Het afgelopen decennium zijn er verschillende gevalstudies verschenen van systemische toxiciteit bij patiënten met een MoM-heupprothese. Tower (20) noemde de conditie *arthroprosthetic cobaltism*, dat zich klinisch lijkt te manifesteren als een reversibel syndroom met een variabele set van neurologische, cardiologische en endocriene symptomen.

Er zijn aanwijzingen dat de systemische kobaltconcentratie de bepalende factor is voor het ontwikkelen van systemische toxische verschijnselen (13, 21). De kobaltniveaus (bloed) gerapporteerd in bovengenoemde gevalstudies kennen echter een zeer breed bereik (21), wat doet vermoeden dat patiëntgebonden factoren en de blootstellingsduur eveneens een rol spelen in het risico op systemische toxiciteit en het klinische beeld ervan. Hierdoor bestaat er heden nog geen uniforme grenswaarde waarboven het ontstaan van systemische toxiciteit erg waarschijnlijk is en therapeutische acties ondernomen moeten worden.

De laatste jaren heeft een specifieke onderzoeksgroep zich toegelegd op het karakteriseren van de dosis-responsrelatie voor kobaltgeïnduceerde systemische gezondheidseffecten (11, 22). Ze ontwikkelden een biokinetisch model voor kobalt, gebaseerd op zowel bestaande menselijke en dierlijke toxicologische gegevens als nieuwe menselijke studies met orale kobaltinname. Het model geeft een schatting van de systemische kobaltconcentratie die geassocieerd is met diverse gezondheidseffecten. Op basis van hun bevindingen zouden kobaltconcentraties tot 300µg/l geen gevaar inhouden bij gezonde individuen. Rekening houdend met interindividuele variabiliteit en langetermijnblootstelling adviseren ze een veiligheidsfactor van 3 toe te passen en therapeutische acties te overwegen vanaf kobaltniveaus

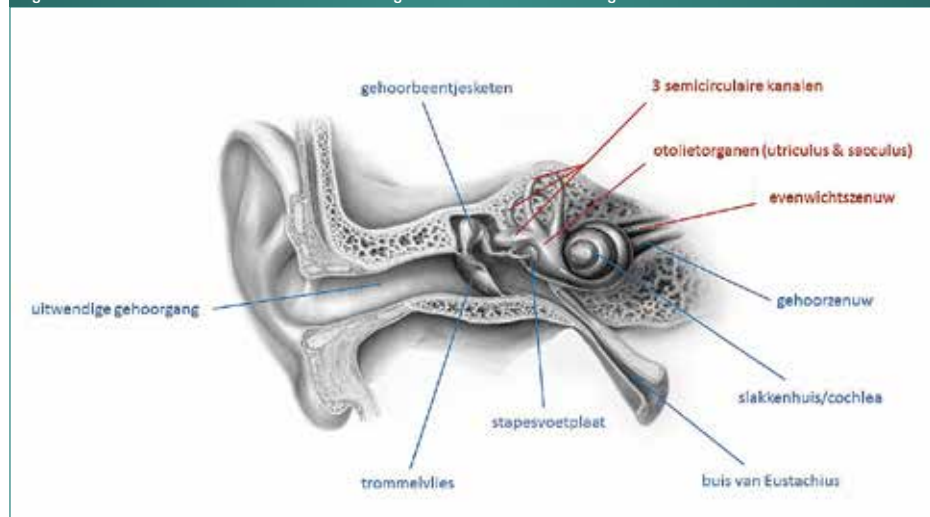
van 100µg/l. In verschillende van bovengenoemde gevalstudies waren de kobaltconcentraties echter lager dan 100µg/l. Daarom benadrukken ze dat personen met een verhoogde gevoeligheid voor kobalt reeds bij lagere concentraties symptomen kunnen vertonen. Deze kwetsbaarheid wordt gerelateerd aan de scheiding van kobalt in het menselijke bloed (serum). In normale omstandigheden zal het grootste deel van de kobaltionen binden aan serum-eiwitten zoals albumine, en slechts een kleine portie zal zich gedragen als vrije Co^{2+} -ionen (23, 24), die gezien worden als de primaire toxische vorm (25). Bepaalde pathologische aandoeningen (bv. nierinsufficiëntie, chronisch ijzertekort, sepsis, alcoholisme) kunnen het evenwicht tussen albuminegebonden en vrije kobaltionen doen verschuiven in de richting van een grotere hoeveelheid van de laatstgenoemde, met een hoger risico op systemische toxiciteit als gevolg (1). Nog niet alle aandoeningen die dit effect veroorzaken zijn echter bekend.

VROEGTIJDIGE NEUROSENSORIËLE BIOMARKERS VOOR ARTHROPROSTHETIC COBALTISM

Uit bovenstaande gegevens is duidelijk dat de inschatting van het risico op systemische kobaltgeïnduceerde toxiciteit een complex gegeven is, waarbij monitoring van de kobaltconcentratie in bloed of urine niet volstaat. Aanvulling met andere klinische onderzoeken is aangewezen, zeker in de populatie van patiënten met MoM-heupprothesen, die langdurig blootgesteld wordt aan kobalt (26).

In deze context startte onze onderzoeksgroep twee jaar geleden een project op, waarin het effect van kobalt (afkomstig van MoM-heupprothesen) op de functie van het gehoor- en evenwichtsorgaan (**Figuur 3**) onderzocht wordt. Hierna volgt een beknopte samenvatting van de rationale voor het onderzoek.

Figuur 3: Overzicht van de anatomie van het gehoor- en evenwichtsorgaan.



Volgens een recente systematische review (21) van de gepubliceerde gevalstudies van *arthroprosthetic cobaltism*, werden audiovestibulaire symptomen (bv. tinnitus, gehoorverlies, vertigo, instabiliteit) gerapporteerd in 52% van de gevallen. Revisie van de heupprothese leidde in de meeste gevallen tot een verlichting of volledig verdwijnen van de symptomen, wat een causale relatie met kobaltblootstelling van de heupprothese doet vermoeden. Verschillende onderzoekers hebben reeds geadviseerd om een evaluatie van de auditieve functie toe te voegen aan de screening van patiënten met veronderstelde systemische toxiciteit (13, 21, 27).

Onderzoek heeft aangetoond dat de audiovestibulaire structuren over het algemeen extreem gevoelig zijn voor toxische schade, vaak medicatiegerelateerd (bv. aminoglycosiden, cisplatinum). Tot op heden werd het potentieel ototoxische effect van kobalt enkel onderzocht in dierenstudies, die een dosis- en duurafhankelijke degeneratie

van de cochleaire buitenste haarcellen en spirale gangliocellen demonstreerden (28, 29). De onderliggende mechanismen die verantwoordelijk zijn voor celdood in de cochleaire structuren zijn op dit moment nog niet geheel duidelijk (30), en experimenteel bewijs voor kobaltgeïnduceerde schade aan het evenwichtsorgaan (vestibulotoxiciteit) ontbreekt nog.

De bekende kwetsbaarheid van de audiovestibulaire structuren voor toxische agentia en de frequente rapportering van auditieve en/of vestibulaire symptomen bij patiënten met een MoM-heupprothese met verschijnselen van systemische toxiciteit, heeft ons ertoe aangezet de gehoor- en evenwichtsfunctie systematisch en objectief te evalueren bij patiënten met een MoM-heupprothese. De hoofdhypothese van dit onderzoeksproject is dan ook dat de audiovestibulaire structuren een bijdrage zouden kunnen leveren aan de vroegtijdige detectie van kobaltgeïnduceerde systemische toxiciteit.

Referenties

1. Paustenbach DJ, Tvermoe BE, Unice KM, Finley BL, Kerger BD. A review of the health hazards posed by cobalt. *Crit Rev Toxicol* 2013;43(4):316-62.
2. Charnley J, Cupic Z. The nine and ten year results of the low-friction arthroplasty of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1973;95:9-25.
3. Amstutz HC, Grigoris P. Metal on metal bearings in hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1996;329:11-34.
4. Mohanty M. Cellular basis for failure of joint prosthesis. *Biomed Mater Eng* 1996;6(3):165-72.
5. Jacobs JJ, Urban RM, Hallab NJ, Skipor AK, Fischer A, Wimmer MA. Metal-on-metal bearing surfaces. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17(2):69-76.
6. Jiang Y, Zhang K, Die J, Shi Z, Zhao H, Wang K. A systematic review of modern metal-on-metal total hip resurfacing vs standard total hip arthroplasty in active young patients. *J Arthroplasty* 2011;26(3):419-26.
7. De Smet K, Campbell P, Van Der Straeten C. Introduction. In: De Smet K, Campbell P, Van Der Straeten C. (Eds.), *The Hip Resurfacing Handbook. A Practical Guide to the Use and Management of Modern Hip Resurfacings*. 2013. Woodhead Publishing Limited, Oxford, Cambridge, Philadelphia, New Delhi, pp. 27-31.
8. Doom PF, Campbell PA, Worrall J, Benya PD, McKellop HA, Amstutz HC. Metal wear particle characterization from metal on metal total hip replacements: transmission electron microscopy study of periprosthetic tissues and isolated particles. *J Biomed Mater Res* 1998;42(1):103-11.
9. Kop AM, Swarts E. Corrosion of a hip stem with a modular neck taper junction: a retrieval study of 16 cases. *J Arthroplasty* 2009;24(7):1019-23.
10. Langton D, Jameson S, Joyce T, Webb J, Nargol AVF. The effect of component size and orientation on the concentrations of metal ions after resurfacing arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(9):1143-51.
11. Paustenbach DJ, Galbraith DA, Finley BL. Interpreting cobalt blood concentrations in hip implant patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52(2):98-112.
12. Sidaginamale RP, Joyce TJ, Lord JK, et al. Blood metal ion testing is an effective screening tool to identify poorly performing metal-on-metal bearing surfaces. *Bone Joint Res* 2013;2(5):84.
13. Van Der Straeten C, Van Quickenborne D, Pennynck S, De Smet K, Victor J. Systemic toxicity of metal ions in a metal-on-metal hip arthroplasty population. *Bone Joint J* 2013;95(Suppl. 34):187.
14. Lardanchet J-F, Taviaux J, Arnalsteen D, Gabrion A, Mertl P. One-year prospective comparative study of three large-diameter metal-on-metal total hip prostheses: serum metal ion levels and clinical outcomes. *Orthop Traumatol Surg Res* 2012;98(3):265-74.
15. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 2010. Medical Device Alert of the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency on All Metal-on-metal (MoM) Hip Replacements (MDA/2010/033).
16. Mayo Clinic, Test Catalog. Test ID: COS (80084) Cobalt, Serum <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/80084>. (Accessed 17 December 2016)
17. Van Der Straeten C, Grammatopoulos G, Gill HS, Calistri A, Campbell P, De Smet K. The 2012 Otto Aufranc Award: the interpretation of metal ion levels in unilateral and bilateral hip resurfacing. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(2):377-85.
18. Chalmers BP, Perry KI, Taunton MJ, Mabry TM, Abdel MP. Diagnosis of adverse local tissue reactions following metal-on-metal hip arthroplasty. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2016;9(1):67-74.
19. Van Der Straeten C. The Genesis and aftermath of metal ions and particles in metal-on-metal hip arthroplasty. 2013. Ghent University, Ghent, Belgium (dissertation).
20. Tower SS. Arthroprosthetic cobaltism: identification of the at-risk patient. *Alaska Med* 2010; 52:28-32.
21. Gessner BD, Steck T, Woelber E, Tower SS. A systematic review of systemic cobaltism after wear or corrosion of chrome-cobalt hip implants. *J Patient Saf* 2015; <http://dx.doi.org/10.1097/pts.0000000000000220>
22. Tvermoe BE, Paustenbach DJ, Kerger BD, Finley BL, Otani JM, Galbraith DA. Review of cobalt toxicokinetics following oral dosing: implications for health risk assessments and metal-on-metal hip implant patients. *Crit Rev Toxicol* 2015;45(5):367-87.
23. Kerger BD, Gerads R, Gurleyuk H, Thuett KA, Finley BL, Paustenbach DJ. Cobalt speciation assay for human serum, Part I: Method for measuring large and small molecular cobalt and proteinbinding capacity using size exclusion chromatography with inductively coupled plasma-mass spectroscopy detection. *Toxicol Environ Chem* 2013;95(4):687-708.
24. Kerger BD, Tvermoe BE, Unice KM, Finley BL, Paustenbach DJ, Galbraith DA. Cobalt speciation assay for human serum, Part II: Method validation in a study of human volunteers ingesting cobalt (II) chloride dietary supplement for 90 days. *Toxicol Environ Chem* 2013;95(4):709-18.
25. Simonsen LO, Harbak H, Bennekou P. Cobalt metabolism and toxicology – a brief update. *Sci Total Environ* 2012;432:210-5.
26. Leysens L, Vinck B, Van Der Straeten C, Wuyts F, Maes L. Cobalt toxicity in humans - A review of the potential sources and systemic health effects. *Toxicology* 2017;387:43-56.
27. Zywiell M, Cherian J, Banerjee S, et al. Systemic cobalt toxicity from total hip arthroplasties review of a rare condition Part 2 measurement, risk factors, and stepwise approach to treatment. *Bone Joint J* 2016;98(1):14-20.
28. Apostoli P, Catalani S, Zaghini A, et al. High doses of cobalt induce optic and auditory neuropathy. *Exp Toxicol Pathol* 2013;65(6):719-27.
29. Li P, Ding D, Salvi R, Roth JA. Cobalt-induced ototoxicity in rat postnatal cochlear organotypic cultures. *Neurotox Res* 2015;28:209-21.
30. Roth JA, Salvi R. Ototoxicity of Divalent Metals. *Neurotox Res* 2016;30:268-82.

ACR 2017, San Diego, 3-8 november: focus op sarilumab (Kevzara®)

SARILUMAB, EEN TROEF IN GEVAL VAN REUMATOÏDE POLYARTRITIS EN DIABETES? (1)

Mensen met reumatoïde polyartritis (RP) lopen een verhoogd risico op diabetes type 2 (D2). Dit zou verklaard kunnen worden door een verminderde gevoeligheid voor insuline en afwijkingen in de werking van de β -cellen in de pancreas. Hoge concentraties IL-6 zijn een onafhankelijke risicofactor voor D2. Een studie toonde aan dat blokkering van de IL-6-receptor de insulinegevoeligheid verhoogde. Op basis hiervan werd een post-hocanalyse van de gecumuleerde gegevens van de fase III-studies MOBILITY en TARGET uitgevoerd. De bedoeling van de analyse was het evalueren – ten opzichte van een placebo – van de effecten van sarilumab (150 of 200mg om de 2 weken) in combinatie met de conventionele synthetische basisbehandelingen (csDMARD's) op de nuchtere glykemie en de HbA1c-waarden van patiënten met RP met (D2+, n = 179) of zonder D2 (D2-, n = 1.803).

Ter herinnering: sarilumab is een monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan zowel de oplosbare als de membraanreceptoren van IL-6. Op die manier inhibeert het de signaliseringsroutes die door dit interleukine gemedieerd worden.

De resultaten wijzen uit dat de combinatie sarilumab + csDMARD ten opzichte van de beginwaarden op 24 weken geassocieerd is:

- met een significante daling van de HbA1c-waarde, zowel bij de D2+'s (van -0,21 tot -0,43%) als bij de D2-'s (van -0,15 tot -0,28%), terwijl die waarde stabiel blijft onder placebo (van +0,07 tot +0,17%) (**Figuur 1**);
- met een significante afname van de nuchtere glykemie bij de D2+'s (van -11 tot -17mg/dl), maar niet bij de D2-'s (+0,6 tot +0,9mg/dl).

Deze wijzigingen kunnen niet worden verklaard door variaties in het gewicht. Die waren gemiddeld lager dan 2% en niet significant verschillend bij D2+'s (van -0,5 tot +1,45kg) en D2-'s (van +0,25 tot +1,10kg). In deze analyse was de veiligheid bij gebruik van sarilumab vergelijkbaar bij D2+'s en D2-'s. De onderzoekers concludeerden dat bij patiënten met RP sarilumab in combinatie met csDMARD's meer dan placebo de nuchtere glykemie en de HbA1c-waarde van D2+'s en de HbA1c-waarde van D2-'s verlaagde. Deze responscijfers waren onafhankelijk van het gebruik van corticoiden en de klinische respons (ACR50 of DAS 28-CRP). Nu moeten we nog het mechanisme daarachter ophelderen en de klinische relevantie van deze voorlopige gegevens aantonen voor de behandeling van patiënten met RP en diabetes. Wordt vervolgd.

MONARCH: DE DOELTREFFENDHEID VAN SARILUMAB IS DUURZAAM (2)

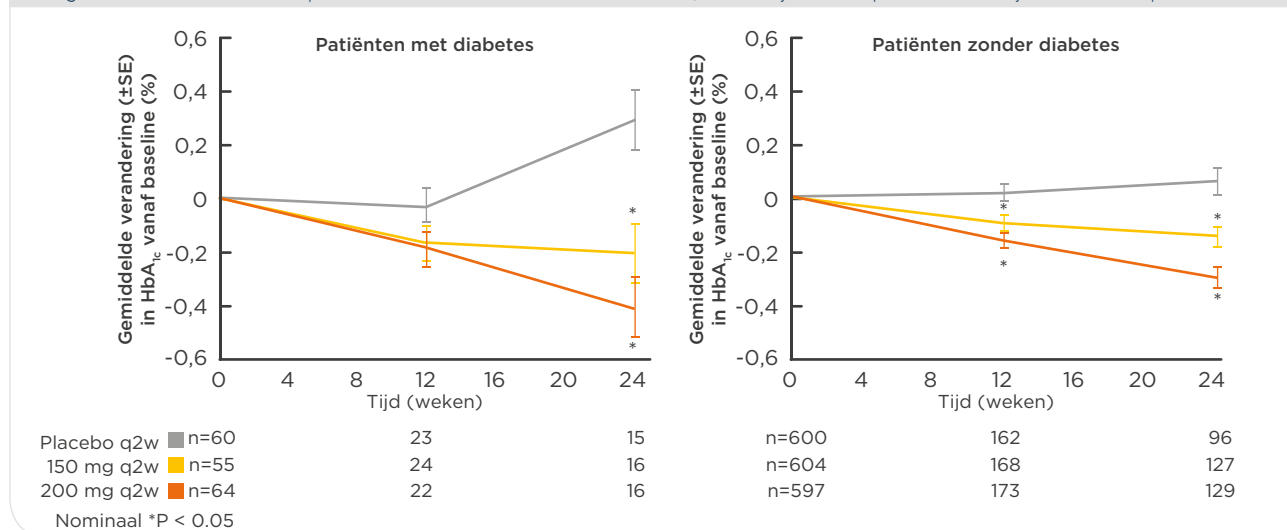
In de gerandomiseerde fase III-studie MONARCH werden volwassenen met RP opgenomen voor wie methotrexaat geen of niet langer een optie was (contra-indicatie, intolerantie of inadequate respons). Deze patiënten kregen monotherapie met sarilumab (200mg om de 2 weken) of adalimumab (40mg om de 2 weken). De resultaten op 24 weken toonden de superioriteit van sarilumab aan in termen van vermindering van de ziekteactiviteit en verbetering van de functie. In totaal voltooiden 321 patiënten de studie; 320 namen deel aan een niet-blinde verlengingsfase van 24 weken: 155 schakelden over van adalimumab op sarilumab (overschakelingsarm) en 165 patiënten bleven onder sarilumab (voortzettingarm).

De analyse op 24 weken wees uit dat:

- de klinische resultaten bleven verbeteren in de voortzettingarm;

Figuur 1

Daling van de HbA1c-waarde op 24 weken onder sarilumab + csDMARD, zowel bij diabetespatiënten als bij niet-diabetespatiënten.



Tabel 1

Resultaten op het vlak van werkzaamheid van de verlengingsfase van MONARCH.

Relevante variabele	Voortzettingarm	Overschakelingsarm
DAS28-ESR		
- Geringe activiteit $\leq 3,2$	47,9% \rightarrow 58,8%	16,1% \rightarrow 49,7%
- Remissie $< 2,6$	29,7% \rightarrow 42,4%	7,7% \rightarrow 40,0%
CDAI		
Remissie $\leq 2,8$	7,9% \rightarrow 18,8%	3,2% \rightarrow 12,3%
SDAI		
Remissie $\leq 3,3$	10,3% \rightarrow 22,4%	3,9% \rightarrow 14,8%
HAQ-DI		
Verbetering $\geq 0,3$	68,5% \rightarrow 66,7%	55,5% \rightarrow 63,9%

- de succespercentages van de patiënten in de overschakelingsarm de neiging hadden aan te sluiten bij die van de voortzettingarm en dat de vastgestelde, kleine verschillen niet-significant waren.

In **tabel 1** vindt u een overzicht van de relevante variabelen bij baseline \rightarrow op het einde van de verlengingsperiode voor de twee armen.

De veiligheid bij gebruik van sarilumab in de verlengingsfase was vergelijkbaar met die in de gerandomiseerde fase van de studie en er werd geen enkel nieuw signaal vastgesteld.

SARILUMAB: VAN ASCERTAIN TOT EXTEND (3)

In de gerandomiseerde studie ASCERTAIN evalueerden de onderzoekers op een dubbelblinde manier de veiligheid bij gebruik van sarilumab (150 of 200mg s.c. om de 2 weken) en tocilizumab (4mg/kg i.v. om de 4 weken, indien nodig verhoogd tot 8mg/kg) bij patiënten met RP die csDMARD's kregen en die methotrexaat niet verdroegen of er inadequaat op reageerden. De voorgestelde resultaten waren die

van een post-hocanalyse van de gegevens van de patiënten die ASCERTAIN hadden voltooid en die werden opgenomen in de niet-blinde fase EXTEND (n = 175). In deze fase kregen alle patiënten om de 2 weken sarilumab 200mg s.c.

De analyse wees uit dat:

- de in ASCERTAIN vastgestelde DAS28-CRP- en CDAI-respons behouden bleef of verbeterde in EXTEND tot de 60e week;
- er onafhankelijk van de in ASCERTAIN gekregen behandeling sprake was van een stijging van het aantal patiënten dat de drempelwaarden voor de relevante variabelen bereikte (ACR20/50/70-respons en zwakke activiteit/remissie DAS28-CRP en CDAI) na 12 en 24 weken in EXTEND;
- bij de aanvankelijk met tocilizumab behandelde en op sarilumab 200mg overgeschakelde patiënten de hoogste stijging in percentage remissie en zwakke activiteit werd gedocumenteerd;
- in het algemeen het aantal non-responders dat een respons vertoonde met sarilumab 200mg groter was in de groep die was overgeschakeld van tocilizumab of sarilumab 150mg dan in de groep die onder sarilumab 200mg bleef.

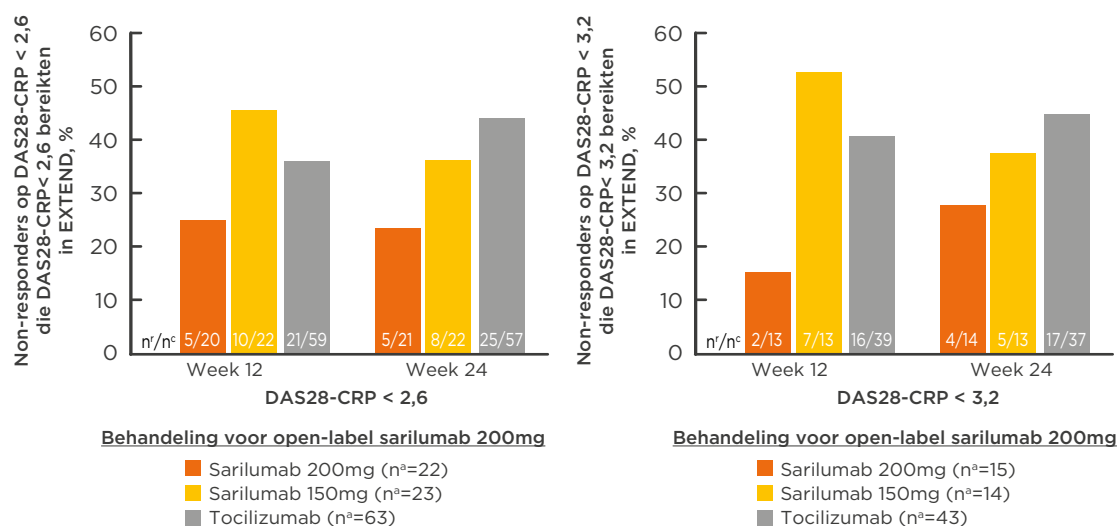
Figuur 2 geeft het aantal patiënten weer die DAS28-CRP-responders werden na 12 en 24 weken in EXTEND.

In EXTEND werd geen enkel specifiek veiligheidssignaal gemeld. Infecties en neutropenie waren de vaakst gemelde bijwerkingen, wat overeenstemt met de gegevens van gecontroleerde gerandomiseerde studies. De onderzoekers concludeerden dat het overschakelen van non-responders op tocilizumab naar het schema sarilumab 200mg s.c. om de 2 weken een gunstige optie kan zijn.

1. Naar een presentatie van Mark Genovese. The Effect of Sarilumab in Combination with Dmards on Fasting Glucose and Glycosylated Hemoglobin in Patients with Rheumatoid Arthritis with and without Diabetes. Abstract 1822.
2. Naar Gerd R Burmester et al. Efficacy and Safety of Switching from Adalimumab to Sarilumab in an Open-Label Extension of a Phase 3 Monotherapy Trial in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. Abstract 2482.
3. Naar P Emery et al. Efficacy of Sarilumab in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Previously Received Sarilumab or Tocilizumab. Abstract 2468.

Figuur 2

Aantal patiënten die DAS28-CRP-responders werden na 12 en 24 weken in EXTEND.



n^o: non-responders zijn patiënten die bij opname in EXTEND de drempelwaarde van de respons niet haalden
n: aantal patiënten die een respons vertoonden
n^c: aantal patiënten uit de non-responders-bij-opname-groep die de studie voltooiden, op een bepaald tijdstip

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen. **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Kevzara 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit / Kevzara 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen / Kevzara 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit / Kevzara 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING 150 mg oplossing voor injectie** Elke voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik bevat 150 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (131,6 mg/ml). Elke voorgevulde pen voor eenmalig gebruik bevat 150 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (131,6 mg/ml). **200 mg oplossing voor injectie** Elke voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik bevat 200 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (175 mg/ml). Elke voorgevulde pen voor eenmalig gebruik bevat 200 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (175 mg/ml). Sarilumab is een humaan monokonaal antilichaam gericht tegen de interleukine 6-receptor (IL-6-receptor), dat via recombinant-DNA-techniek in ovariumcellen van Chinese hamsters wordt geproduceerd. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **FARMACEUTISCHE VORM** Oplossing voor injectie (injectie) Heldere, kleurloze tot lichtgele steriele oplossing met een pH van ongeveer 6,0. **THERAPEUTISCHE INDICATIES** Kevzara in combinatie met methotrexaat (MTX) is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA) bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of intolerant waren voor één of meerdere *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's). Kevzara kan worden toegediend als monotherapie in geval van intolerantie voor MTX of wanneer de behandeling met MTX niet geschikt is (zie rubriek 5.1). **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** De behandeling dient te worden opgestart en plaats te vinden onder toezicht van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met ervaring in de diagnose en behandeling van reumatoïde artritis. Patiënten die met Kevzara worden behandeld, moeten de patiëntenwaarschuwingkaart ontvangen. **Dosering** De aanbevolen dosering Kevzara is 200 mg eenmaal per 2 weken, toegediend door middel van een subcutane injectie. Een vermindering van de dosering van 200 mg eenmaal per 2 weken naar 150 mg eenmaal per 2 weken wordt aanbevolen om neutropenie, trombocytopenie en verhoogde leverenzymwaarden onder controle te houden. **Dosisaanpassing:** Bij patiënten die een ernstige infectie ontwikkelen moet de behandeling met Kevzara tijdelijk worden onderbroken tot de infectie onder controle is. Het starten van een behandeling met Kevzara wordt niet aanbevolen bij patiënten met een laag absoluut aantal neutrofielen (*absolute neutrophil count* - ANC) van minder dan $2 \times 10^9/l$. Het starten van een behandeling met Kevzara wordt niet aanbevolen bij patiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan $150 \times 10^3/\mu l$. Aanbevolen dosisaanpassingen in geval van neutropenie, trombocytopenie of verhoogde leverenzymwaarden (zie rubriek 4.4 en 4.8):

Laag absoluut aantal neutrofielen (zie rubriek 5.1)	
Laboratoriumwaarde (cellen $\times 10^9/l$)	Aanbeveling
ANC groter dan 1	De huidige dosis Kevzara moet worden gehandhaafd.
ANC 0,5-1	De behandeling met Kevzara moet worden onderbroken totdat $>1 \times 10^9/l$. Kevzara kan daarna hervat worden met 150 mg elke 2 weken en verhoogd tot 200 mg elke 2 weken zoals klinisch toepasselijk is.
ANC minder dan 0,5	De behandeling met Kevzara moet worden stopgezet.
Laag aantal bloedplaatjes	
Laboratoriumwaarde (cellen $\times 10^3/\mu l$)	Aanbeveling
50 tot 100	De behandeling met Kevzara moet worden onderbroken totdat $>100 \times 10^3/\mu l$. Kevzara kan daarna hervat worden met 150 mg elke 2 weken en verhoogd tot 200 mg elke 2 weken zoals klinisch toepasselijk is.
Minder dan 50	Indien bevestigd door herhaald onderzoek, moet de behandeling met Kevzara worden stopgezet.
Afwijkingen in leverenzymen	
Laboratoriumwaarde	Aanbeveling
ALAT >1 tot $3 \times$ bovengrens van de normaalwaarde (<i>Upper Limit of Normal</i> ; ULN)	Klinisch toepasselijke dosisaanpassing van gelijktijdig DMARD's moet worden overwogen.
ALAT >3 tot $5 \times$ ULN	De behandeling met Kevzara moet worden onderbroken totdat $<3 \times$ ULN. Kevzara kan daarna hervat worden met 150 mg elke 2 weken en verhoogd tot 200 mg elke 2 weken zoals klinisch toepasselijk is.
ALAT $>5 \times$ ULN	De behandeling met Kevzara moet worden stopgezet.

Vergeet de dosis Indien de patiënt een dosis Kevzara heeft vergeten en er zijn niet meer dan 3 dagen verstreken sinds de vergeten dosis, dan moet de volgende dosis zo snel mogelijk worden toegediend. De daaropvolgende dosis moet volgens het normale schema worden toegediend. Als er 4 dagen of langer zijn verstreken sinds de vergeten dosis, dan moet de volgende dosis volgens het normale schema worden toegediend; de dosis mag niet worden verdubbeld. **Speciale populaties Nierfunctiestoornis:** Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis. Kevzara is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). **Leverfunctiestoornis:** De veiligheid en werkzaamheid van Kevzara zijn niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis, waaronder patiënten met positieve serologische uitslag voor hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV) (zie rubriek 4.4). **Oudere patiënten:** Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 4.4). **Pediatrische patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van Kevzara bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Wijze van toediening** Subcutaan gebruik. De volledige inhoud (1,14 ml) van de voorgevulde spuit/pen moet worden toegediend als subcutane injectie. De injectieplaats (buik, dij en bovenarm) moet bij iedere injectie worden afgewisseld. Kevzara mag niet worden geïnjecteerd in huid die gevoelig of beschadigd is, of waar een kneuzing of littekenweefsel zit. Een patiënt mag Kevzara zelf toedienen of de verzorger van de patiënt kan dit doen, indien de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg beslist dat dit van toepassing is. Patiënten en/of hun verzorgers moeten gepaste training krijgen met betrekking tot het klaarmaken en toedienen van Kevzara voor gebruik. Voor verdere instructies over het toedienen van dit geneesmiddel, zie rubriek 6.6. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4) **BIJWERKINGEN Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** De meest voorkomende bijwerkingen die in klinische onderzoeken met Kevzara werden waargenomen, zijn neutropenie, verhoogd ALAT, erytheem op de injectieplaats, bovenstelstuweginfecties en urineweginfecties. De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen waren infecties (zie rubriek 4.4). **Lijst van bijwerkingen in tabelvorm** De veiligheid van Kevzara in combinatie met DMARD's is beoordeeld op basis van gegevens uit zeven klinische onderzoeken, waarvan twee placebogecontroleerd, bestaande uit 2887 patiënten (langetermijnveiligheidspopulatie). Van deze patiënten ontvingen 2170 patiënten Kevzara gedurende ten minste 24 weken, 1546 patiënten gedurende ten minste 48 weken, 1020 patiënten gedurende ten minste 96 weken, en 624 gedurende ten minste 144 weken. De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen is gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); zeer zelden ($<1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. **Tabel 1: Geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen in gecontroleerde klinische onderzoeken Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen** Infecties Bij de placebogecontroleerde populatie was het aantal infecties 84,5, 81,0 en 75,1 voorvallen per 100 patiëntjaren, in respectievelijk de groep met 200 mg Kevzara + DMARD's, de groep met 150 mg Kevzara + DMARD's en de groep met placebo + DMARD's. De vaakst gemelde infecties (5% tot 7% van de patiënten) waren infecties van de bovenste luchtwegen, urineweginfecties en nasofaryngitis. Het aantal ernstige infecties was 4,3, 3,0 en 3,1 voorvallen per 100 patiëntjaren, in respectievelijk de groep met 200 mg Kevzara + DMARD's, de groep met 150 mg Kevzara + DMARD's en de groep met placebo + DMARD's. Bij de onderzoekspopulatie voor de langetermijnveiligheid van Kevzara + DMARD's was het aantal infecties en ernstige infecties respectievelijk 57,3 en 3,4 voorvallen per 100 patiëntjaren. De meest frequent waargenomen ernstige infecties omvatten pneumonie en cellulitis. Gevallen van een opportunistische infectie zijn gemeld (zie rubriek 4.4). De totale aantallen infecties en ernstige infecties bij de populatie met Kevzara als monotherapie kwamen overeen met de aantallen in de populatie met Kevzara + DMARD's. **Gastro-intestinale perforatie** Bij de placebogecontroleerde populatie kreeg één patiënt die behandeld werd met Kevzara een gastro-intestinale perforatie (0,11 voorvallen per 100 patiëntjaren). Bij de onderzoekspopulatie voor de langetermijnveiligheid van Kevzara + DMARD's was het aantal gastro-intestinale perforaties 0,14 voorvallen per 100 patiëntjaren. Gevallen van gastro-intestinale perforatie werden hoofdzakelijk gemeld als complicaties van diverticulitis, inclusief lagere gastro-intestinale perforatie en abscessen. De meeste patiënten waarbij een gastro-intestinale perforatie plaatsvond, namen gelijktijdig niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), corticosteroiden of methotrexaat. De bijdrage van deze gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen verwant aan Kevzara op de ontwikkeling van gastro-intestinale perforaties is onbekend (zie rubriek 4.4). Er zijn geen meldingen gemaakt van gastro-intestinale perforatie bij de populatie met Kevzara als monotherapie. **Overgevoelighedsreacties** Bij de placebogecontroleerde populatie lag het percentage patiënten dat met de behandeling stopte als gevolg van overgevoelighedsreacties hoger bij hen die met Kevzara werden behandeld (0,9% in de groep met 200 mg, 0,5% in de groep met 150 mg) dan bij placebo (0,2%). Het aantal stopzettingen als gevolg van overgevoeligheid bij de onderzoekspopulatie voor de langetermijnveiligheid van Kevzara + DMARD's en de populatie met Kevzara als monotherapie kwam overeen met die van de placebogecontroleerde populatie. In de placebogecontroleerde populatie werd bij 0,2% van de patiënten in de groep met Kevzara 200 mg q2w + DMARD melding gemaakt van ernstige overgevoelighedsreacties, in de groep met Kevzara 150 mg q2w + DMARD zijn hier geen gevallen van gemeld. **Reacties op de injectieplaats** Bij de placebogecontroleerde populatie werd melding gemaakt van reacties op de injectieplaats bij 9,5%, 8% en 1,4% van de patiënten die respectievelijk Kevzara 200 mg, 150 mg en placebo ontvingen. Deze reacties op de injectieplaats (inclusief erytheem en pruritus) waren voor de meeste patiënten licht van aard. Twee patiënten die met Kevzara werden behandeld (0,2%) zijn met de behandeling gestopt als gevolg van reacties op de injectieplaats. **Afwijkende laboratoriumwaarden** Om een directe vergelijking te kunnen uitvoeren van het aantal afwijkende laboratoriumwaarden tussen de placebo en de actieve behandeling werden gegevens van week 0-12 gebruikt, omdat deze zijn verzameld voordat patiënten mochten overstappen van placebo op Kevzara. **Aantal neutrofielen** Afnames in het aantal neutrofielen tot onder $1 \times 10^9/l$ kwamen voor bij 6,4% en 3,6% van de patiënten in de groepen met respectievelijk 200 mg en 150 mg Kevzara + DMARD's, tegenover geen enkele patiënt in de groep met placebo + DMARD's. Afnames in het aantal neutrofielen tot onder $0,5 \times 10^9/l$ kwamen voor bij 0,8% en 0,6% van de patiënten in de groepen met respectievelijk 200 mg en 150 mg Kevzara + DMARD's. Bij patiënten waarbij een afname in het absolute aantal neutrofielen (ANC) voorkwam, resulteerde een aanpassing van het behandelingschema, zoals een tijdelijke stopzetting van Kevzara of een dosisverlaging, in een toename of normalisatie van ANC (zie rubriek 4.2). Een verlaging van ANC werd niet geassocieerd met een toegenomen incidentie van infecties, inclusief ernstige infecties. Bij de onderzoekspopulatie voor de langetermijnveiligheid van Kevzara + DMARD's en de populatie met Kevzara als monotherapie kwamen het waargenomen aantal neutrofielen overeen met die van de placebogecontroleerde populatie (zie rubriek 4.4). **Aantal bloedplaatjes** Afnames in het aantal bloedplaatjes tot onder $100 \times 10^3/\mu l$ kwamen voor bij 1,2% en 0,6% van de patiënten met respectievelijk 200 mg en 150 mg Kevzara + DMARD's, tegenover geen enkele patiënt met placebo + DMARD's. Bij de onderzoekspopulatie voor de langetermijnveiligheid van Kevzara + DMARD's en de populatie met Kevzara als monotherapie kwamen het waargenomen aantal bloedplaatjes overeen met die van de placebogecontroleerde populatie. Er kwamen geen bloedingen voor die werden geassocieerd met een afname in het aantal bloedplaatjes. **Leverenzymwaarden** Afwijkingen in de leverenzymwaarden zijn samengevat in tabel 2. Bij patiënten bij wie een verhoging van de leverenzymwaarden voorkwam, resulteerde een aanpassing van het behandelingschema, zoals een tijdelijke stopzetting van Kevzara of een dosisverlaging, in een afname of normalisatie van de leverenzymwaarden (zie rubriek 4.2). Deze verhogingen werden niet geassocieerd met klinisch relevante toenames van directe bilirubine, noch met klinisch bewijs van hepatitis of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4). **Tabel 2: Incidentie van afwijkende leverenzymwaarden in gecontroleerde klinische onderzoeken**

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infecties van de bovenste luchtwegen Urineweginfecties Nasofaryngitis Orale herpes
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie
	Vaak	Trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypercholesterolemie Hypertriglyceridemie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhoogd transaminase
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Erytheem op de injectieplaats Pruritus op de injectieplaats

Tabel 2: Incidentie van afwijkende leverenzymwaarden in gecontroleerde klinische onderzoeken

	Placebo + DMARD (n = 661)	Kevzara 150 mg + DMARD (n = 660)	Kevzara 200 mg + DMARD (n = 661)	Kevzara monotherapie iedere dosis (n = 467)
ASAT $>3 \times$ ULN – $5 \times$ ULN	0%	1,2%	1,1%	1,1%
AST $>5 \times$ ULN	0%	0,6%	0,2%	0%
ALAT $>3 \times$ ULN – $5 \times$ ULN	0,6%	3,2%	2,4%	1,9%
ALAT $>5 \times$ ULN	0%	1,1%	0,8%	0,2%

Lipiden Lipidenwaarden (LDL, HDL en triglyceriden) werden voor het eerst gemeten 4 weken na de start van de behandeling met Kevzara + DMARD's in de placebogecontroleerde populatie. Ten tijde van week 4 was het gemiddelde LDL toegenomen met 14 mg/dl; gemiddelde triglyceriden met 23 mg/dl; en het gemiddelde HDL met 3 mg/dl. Na week 4 werden geen verdere toenames waargenomen. Er was geen belangrijk verschil tussen de verschillende doseringen. Bij de onderzoekspopulatie voor de langetermijnveiligheid van Kevzara + DMARD's en de populatie met Kevzara als monotherapie kwamen de waargenomen lipidenwaarden overeen met die van de placebogecontroleerde populatie. **Immunogeniteit** Zoals bij alle therapeutische proteïnen bestaat ook bij Kevzara de kans op immunogeniteit. In de placebogecontroleerde populatie vertoonden 4,0%, 5,6% en 2,0% van de patiënten met respectievelijk Kevzara 200 mg + DMARD's, Kevzara 150 mg + DMARD's en placebo + DMARD's een positieve respons in de antigeenmiddel-antilichaam (*Anti-Drug Antibody* - ADA) assay. Positieve respons in de neutraliserende antilichaam (*Neutralizing Antibody* - NAb) assay werd gevonden bij 1,0%, 1,6% en 0,2% van de patiënten met respectievelijk Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg en placebo. Bij de populatie met Kevzara als monotherapie kwamen de waarnemingen overeen met de populatie met Kevzara + DMARD's. Het aanmaken van het ADA kan een invloed hebben op de farmacokinetiek van Kevzara. Er werd geen samenhang waargenomen tussen de ontwikkeling van ADA en het verlies van werkzaamheid of bijwerkingen. Het waarnemen van een immunrespons is sterk afhankelijk van de gevoeligheid en specificiteit van de gebruikte assays en de onderzoeksomstandigheden. Daarom kan een vergelijking tussen de incidentie van antilichamen tegen Kevzara en de incidentie van antilichamen tegen andere producten misleidend zijn. **Maligniteiten** Bij de placebogecontroleerde populatie kwam eenzelfde aantal maligniteiten voor bij patiënten die Kevzara + DMARD's ontvingen als bij patiënten met placebo + DMARD's (1,0 voorvallen per 100 patiëntjaren). Bij de onderzoekspopulatie voor de langetermijnveiligheid van Kevzara + DMARD's en de populatie met Kevzara als monotherapie kwam het aantal maligniteiten overeen met die van de placebogecontroleerde populatie (zie rubriek 4.4). **Melding van vermoedelijke bijwerkingen** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 Brussel, Website: www.fagg.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-fgms.be **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Sanofi-Aventis groupa, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrijk **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** EU/117/1196/001 - EU/117/1196/002 - EU/117/1196/003 - EU/117/1196/004 - EU/117/1196/005 - EU/117/1196/006 - EU/117/1196/007 - EU/117/1196/008 - EU/117/1196/009 - EU/117/1196/010 - EU/117/1196/011 - EU/117/1196/012 **DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING** Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/2017 **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 08/2017. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

NIEUWS VAN HET ACR-CONGRES 2017

Jean-Claude Lemaire

Het jaarlijkse congres van het *American College of Rheumatology* heeft van 3 tot 8 november 2017 plaatsgevonden onder de aangename Californische zon van San Diego. We hebben voor u een bloemlezing gemaakt van drie plenaire sessies en van de officiële persconferenties, waarbij we presentaties hebben geselecteerd die ons interessant leken gezien hun praktische draagwijdte of omdat het de moeite loont er even over na te denken.

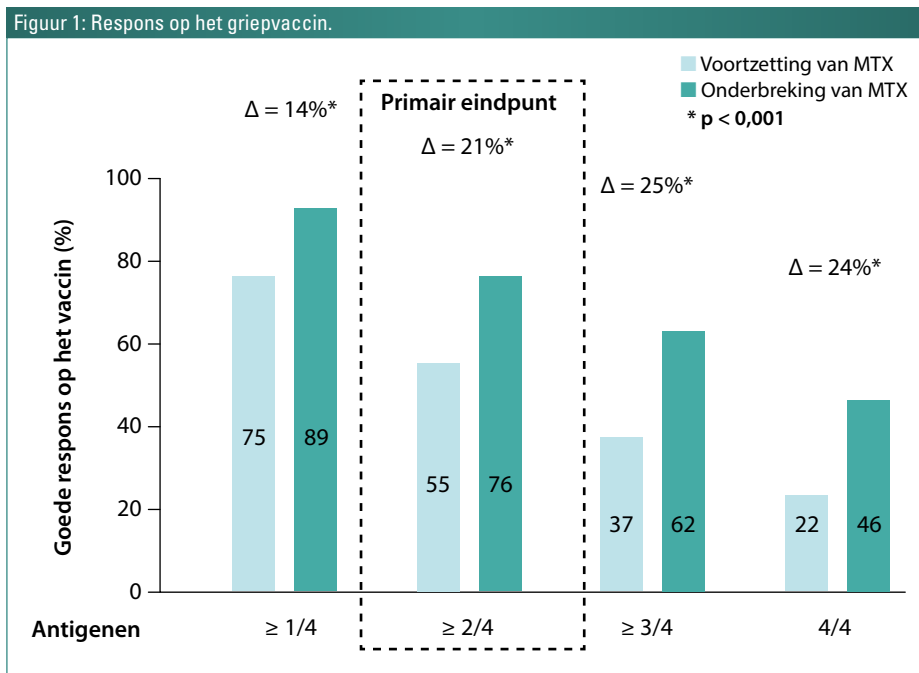


REUMATOÏDE ARTRITIS, IMMUNOSUPPRESSIVA EN VACCINATIES

Patiënten met reumatoïde artritis (RA) lopen een hoger risico op ernstige infecties. Dat is toe te schrijven aan de abnormale werking van hun immuunsysteem als gevolg van de ziekte zelf en aan de immunosuppressiva die ze vaak krijgen als DMARD (*disease-modifying antirheumatic drugs*), vooral methotrexaat (MTX), om de evolutie van de ziekte in te dijken.

Die twee factoren nopen tot een optimale vaccinatie (ook tegen seizoensgebonden griep) bij patiënten met RA die dergelijke geneesmiddelen krijgen. Patiënten die MTX krijgen, reageren echter minder goed op tal van vaccins.

Daarom heeft een Koreaanse groep (1) het effect van aanpassing van het medicatieschema op de effectiviteit van het griepvaccin onderzocht. Op grond van de resultaten van eerdere studies hebben ze een prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde, vergelijkende studie van twee schema's uitgevoerd bij griepvaccinatie bij 316 patiënten met RA die werden behandeld met MTX. Na toediening van een quadrivalent griepvaccin werden de patiënten gerandomiseerd naar voorzetting van de behandeling met MTX (n = 156) of onderbreking van de behandeling met MTX gedurende twee weken (n = 160). De respons op het vaccin werd gemeten door de antistoftiters tegen de stammen in het vaccin. Een goede respons werd gedefinieerd als een verviervoudiging van de antistoftiter.



BETERE RESPONS OP HET VACCIN

Bij analyse volgens het principe van intentie tot behandelen was het aantal patiënten dat goed reageerde op minstens twee van de vier stammen in het vaccin (primair eindpunt) significant hoger in de groep waarin MTX tijdelijk was onderbroken dan in de groep waarin MTX was voortgezet: respectievelijk 76% en 55% ($p < 0,001$). De respons op alle vier stammen in het vaccin was beter bij een tijdelijke onderbreking van MTX (**Figuur 1**).

De studie toont dus aan dat een korte onderbreking van MTX gedurende twee weken na toediening van het vaccin de negatieve invloed van MTX op de respons op het vaccin afzwakt. Die tijdelijke onderbreking van MTX ging niet gepaard met een significante stijging van het aantal patiënten bij wie RA weer actiever werd.

Volgens Jin Kyun Park (Seoel, Zuid-Korea), die de resultaten presenteerde, is die werkwijze zeer waarschijnlijk ook wenselijk bij vaccinatie tegen pneumokokkenpneumonie en zona, twee vaccins die het infectierisico bij patiënten met RA verlagen.

OSTEOPOROSE, ONDERBREKING VAN DE MEDICATIE IN HET REËLE LEVEN

Bisfosfonaten vertragen het botverlies bij osteoporose en verlagen zo het fractuurrisico. Klassiek wordt aangenomen dat bisfosfonaten een remanentie-effect hebben van ongeveer een jaar, maar eigenlijk bestaan er maar weinig betrouwbare gegevens over. Jammer, want net zoals bij andere chronische aandoeningen is de neiging groot om zelf de behandeling af en toe te onderbreken. Is dat wel een goed idee? Loop je dan niet te veel risico?

Om die vraag te beantwoorden heeft een Amerikaanse groep (2) op verzoek van de NIH de impact geëvalueerd van stopzetting van een behandeling met bisfosfonaten op het risico op heupfractuur bij vrouwen met osteoporose die gedurende lange tijd met succes waren behandeld (continue behandeling gedurende minstens drie jaar en een therapietrouw van minstens 80%).

De studie die Jeffrey Curtis (Birmingham, Verenigde Staten) in San Diego heeft gepresenteerd, betrof 156.236 vrouwen die aan dat profiel beantwoordden in de Medicare-registers van 2006 tot 2014. De vrouwen waren gemiddeld 78,5 jaar oud. De twee meest gebruikte bisfosfonaten waren alendronaat (72%) en zoledroninezuur (16%).

deld 78,5 jaar oud. De twee meest gebruikte bisfosfonaten waren alendronaat (72%) en zoledroninezuur (16%).

40% ONDERBREEKT DE MEDICATIE

Tijdens een mediane follow-up van 2,1 jaar werden 3.745 heupfracturen gerapporteerd en heeft 40,1% van de vrouwen de behandeling met bisfosfonaten gedurende minstens 6 maanden onderbroken (en van die vrouwen heeft slechts 12,7% de behandeling hervat). Bij analyse met correctie voor de klassieke vertekende factoren (ras, mediaan inkomen, woonplaats, botdichtheid, comorbiditeit, andere geneesmiddelen, vitamine D-toestand) was de frequentie van heupfracturen lager bij de vrouwen die verder bisfosfonaten waren blijven innemen. De frequentie steeg naarmate de patiënten de behandeling vaker en gedurende langere tijd hadden onderbroken. Het verschil tussen de vrouwen die de behandeling hadden onderbroken gedurende drie maanden tot minder dan een jaar, en de vrouwen die de behandeling nooit hadden onderbroken, was vrij klein, maar na een onderbreking van twee jaar of langer was het verschil 39%.

Deze in het reële leven uitgevoerde studie bevestigt dat het effect van bisfosfonaten een jaar aanhoudt en levert nuttige elementen die de artsen kunnen helpen bij het plannen van een behandeling voor osteoporose op lange termijn.

BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN EN ZWANGERSCHAP, FOCUS OP INFECTIES BIJ DE PASGEBORENE

De placentabarrière laat bepaalde elementen van de moeder door (passief of actief transport), waaronder bepaalde subtypes van immunoglobulines G en dus ook eventuele

Tabel 1: Incidentie (%) van ernstige infecties bij pasgeborenen van moeders met RA die al dan niet met biologische geneesmiddelen werden behandeld en al dan niet ook corticosteroiden hadden gekregen tijdens het 3e trimester.

	Blootstelling +	Blootstelling -	OR (95% BI)
Hele zwangerschap	4,0%	2,6%	1,56 (0,61-3,97)
- geen corticoïden	2,3%	4,0%	0,55 (0,17-1,78)
- wel corticoïden	6,4%	1,0%	7,13 (0,90-56,47)
Voortgezet tijdens 3e trimester	3,5%	2,6%	1,36 (0,47-3,96)
- zonder corticoïden	1,1%	4,0%	0,26 (0,05-1,34)
- met corticoïden	7,4%	1,0%	8,37 (0,97-72,11)

biologische geneesmiddelen die vrouwen innemen tijdens de zwangerschap.

Christina Chambers (La Jolla, Verenigde Staten) heeft op het ACR 2017 een Noord-Amerikaans observationeel cohortonderzoek (registers van de Verenigde Staten en Canada) gepresenteerd, dat werd uitgevoerd om na te gaan of toediening van biologische geneesmiddelen aan zwangere vrouwen met RA het risico op ernstige infecties bij de baby verhoogt (een ernstige infectie werd gedefinieerd als een infectie waarvoor de zuigeling tijdens het eerste levensjaar in een ziekenhuis werd opgenomen) (3).

Tussen 2004 en 2016 werden 1.184 zwangere vrouwen gevolgd: 252 vrouwen met RA die werden behandeld met een biologisch geneesmiddel, 463 vrouwen met RA die niet werden behandeld met een biologisch geneesmiddel, en 469 vrouwen zonder RA die niet werden behandeld met een biologisch geneesmiddel. Bij de vrouwen met RA die werden behandeld met biologische geneesmiddelen werd de laatste dosis in 61% van de gevallen toegediend tijdens het 3e trimester.

GERUSTSTELLEND GEGEVENS

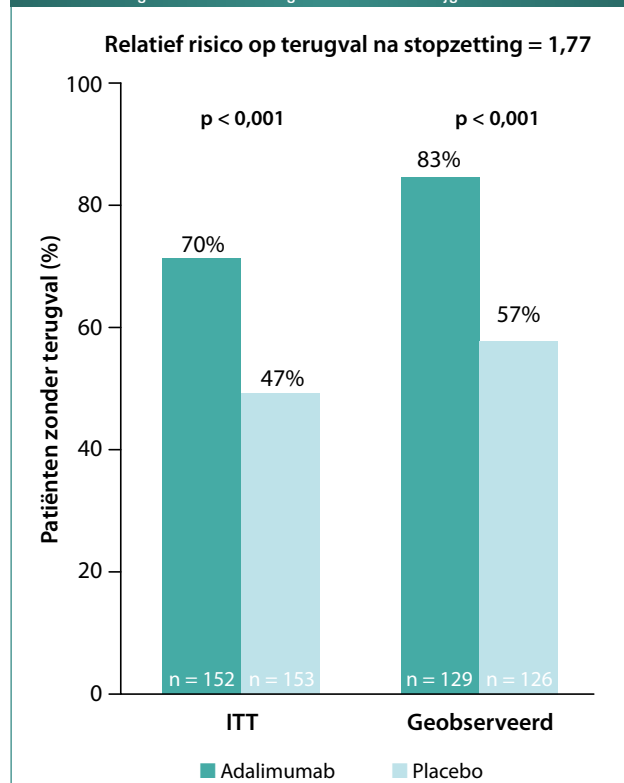
Er werd geen significante toename van de frequentie van ernstige infecties waargenomen bij baby's van moeders met RA die een biologisch geneesmiddel hadden gekregen, dan bij baby's van moeders met RA die geen biologisch geneesmiddel hadden gekregen. De *odds ratio* (OR) bedroeg 1,56, maar het 95%-betrouwbaarheidsinterval was vrij breed en omvatte de eenheid (0,61-3,97). Bij de vrouwen die nog biologische geneesmiddelen hadden gekregen na de 32e week was de OR 1,36, maar ook dat verschil was niet significant (95%-BI: 0,47-3,96). Zoals blijkt uit **Tabel 1** zou het best kunnen dat de waargenomen numerieke stijging veeleer toe te schrijven was aan een eventuele toediening van corticosteroiden samen met het biologische geneesmiddel.

TNF-ALFA ANTAGONISTEN BIJ AXIALE SPONDYLOARTRITIS STOPZETTEN: GEEN GOED IDEE

Er is een hoog risico op verergering van spondylitis ankylosans na stopzetting van TNF-alfa-antagonisten, maar is dat ook zo bij andere vormen van de ziekte en met name bij niet-radiografische vormen?

De ABILITY-3-studie is uitgevoerd bij 673 patiënten met een niet-radiografische axiale spondyloartritis (klinisch actieve ziekte met minstens één objectief teken van ontsteking bij MRI en/of een verhoogd hsCRP-gehalte). Die patiënten werden eerst niet-blind behandeld met adalimumab (ADA) 40mg om de 2 weken gedurende 28 weken. Na die eerste periode werden de 305 patiënten met een ASDAS-CRP-score < 1,3 gerandomiseerd naar stopzetting van ADA en toediening van placebo (n = 153) of naar voortzetting van ADA (n = 152) gedurende 40 weken. De tweede periode was een dubbelblinde periode. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat op het eind van de twee perioden (week 68) geen opflakking had vertoond (gedefinieerd als een ASDAS-score \geq 2,1 bij 2 consecutieve consultaties) tijdens periode 2.

Figuur 2: Hoger aantal patiënten zonder terugval na 68 weken als de TNF-alfa-antagonist werd voortgezet na het verkrijgen van remissie.



Positieve MRI en diagnose van spondyloartritis: een Belgische studie noopt tot de grootste voorzichtigheid

Het gebeurt niet zo vaak dat de persdienst van het ACR een Belgische studie selecteert. Laten we dus maar meteen nagaan wat de belangrijke boodschap van die studie is.

Beeldvorming door magnetische kernspinresonantie (MRI) is erg gevoelig bij de detectie van ontstekingsletsels (oedeem van het beenmerg) en structurele letsels (sclerose, erosies, subchondrale vetdegeneratie, ankylose) die wijzen op axiale spondyloartritis. De specificiteit ervan laat echter te wensen over, en voorts is de prevalentie van dergelijke afwijkingen in de algemene bevolking niet bekend.

Mechanische stress zou de belangrijkste factor zijn bij de ontwikkeling van axiale spondyloartritis. Een Gentse groep* heeft het nut geëvalueerd van een intensief, uniform programma van lichamelijke activiteiten bij 22 jonge rekruten bij wie een MRI van de sacro-iliacale gewrichten werd uitgevoerd voor en 6 weken na het programma. De beelden werden geanalyseerd door drie getrainde artsen die niet wisten wanneer de foto's waren gemaakt en die niet op de hoogte waren van de klinische context.

Thomas Renson van de dienst reumatologie van Gent presenteerde de resultaten. Opvallend was de zeer hoge prevalentie van letsels: 9 (41%) van de 22 proefpersonen vertoonden minstens één zone van beenmergoedeem en 6 (27%) minstens één structureel letsel. Het effect van stress als gevolg van intense lichamelijke activiteiten blijkt echter vrij beperkt te zijn, althans in de onderzochte populatie. Na het programma van 6 weken was het aantal proefpersonen met structurele letsels immers niet veranderd, terwijl het aantal proefpersonen met minstens één zone van beenmergoedeem was gestegen van 9 tot 11 (50%). Bij de proefpersonen met ontstekingsletsels bedroeg het gemiddelde aantal letsels $2,4 \pm 0,4$ bij inclusie in de studie en $3,7 \pm 1,3$ na 6 weken.

5 proefpersonen (23%) vertoonden aanvankelijk een beenmergoedeem dat voldeed aan de definitie van positieve MRI van de ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*); na de 6 weken waren er dat 8 (36%) (4 proefpersonen waren positief gebleven, 1 proefpersoon was negatief geworden en 4 proefpersonen waren positief geworden).

Gezien de hoge prevalentie van ontstekingsletsels en van een positieve MRI bij jonge actieve proefpersonen moeten de MRI-beelden dus absoluut worden geïnterpreteerd in de klinische context. De oude meesters zeiden dat je geen positieve diagnose kunt stellen louter en alleen op grond van wat toentertijd paraklinische onderzoeken werden genoemd. Ze hadden geen ongelijk.

*Varkas G, de Hooge M, Renson T, et al. Presence of bone marrow edema and structural lesions on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints in young military recruits before and after 6 weeks of intensive physical training.

HOOG RISICO OP OPFLAKKERING

De studie werd gepresenteerd door Robert Landewé (Amsterdam, Nederland). Bij analyse volgens het principe van intentie tot behandelen was het primaire eindpunt bereikt bij 70% van de patiënten die ADA hadden voortgezet, en bij 47% van de patiënten bij wie ADA was stopgezet, een verschil van 23% ($p < 0,001$). Het relatieve risico op terugval na stopzetting van ADA steeg dus met 77%. Een per-protocolanalyse (van enkel de patiënten die werkelijk de behandeling hebben gekregen) heeft soortgelijke resultaten opgeleverd (**Figuur 2**): respectievelijk 83% en 57% ($\Delta 26\%$; $p < 0,001$).

Ook de belangrijkste secundaire eindpunten waren beter bij voortzetting van ADA. Zo was het aantal patiënten dat na 68 weken geen inactieve ziekte meer vertoonde, lager (67% na stopzetting van ADA en 43% bij voortzetting van ADA; $p < 0,001$). Bij 43% van de 68 patiënten bij wie ADA werd hervat na optreden van een opflakking, was de ziekte 12 weken na hervatting van ADA nog altijd niet opnieuw inactief geworden (ASDAS-CRP $< 1,3$).

Tot besluit: de EULAR heeft gelijk als ze afraadt om een behandeling met TNF-alfa-antagonisten ineens stop te zetten bij patiënten met spondyloartritis die in remissie zijn. Deze studie toont aan dat dat ook opgaat voor vormen waarvan je zou denken dat ze minder risico lopen.

INTRA-ARTICULAIRE INJECTIES VAN CORTICOÏDEN EN VERERGERING VAN GONARTROSE

De meningen over het nut van infiltraties van corticoïden bij gonartrose zijn verdeeld. Volgens een recente gerandomiseerde, gecontroleerde studie verbeteren systematische intra-articulaire injecties van triamcinolon om de drie maanden gedurende twee jaar de pijn niet beter dan placebo, maar verhogen ze het verlies van gewrichtskraakbeen bij MRI (5).

In de klinische praktijk worden corticoïden echter slechts zelden regelmatig gedurende lange tijd toegediend. We weten dus nog niet met zekerheid of infiltraties van corticoïden de structurele letsels bij gonartrose verergeren.

Jie Wei, Changsha (China) heeft in San Diego het observationele cohortonderzoek OAI (*OsteoArthritis Initiative*) gepresenteerd, dat is uitgevoerd bij patiënten met gonartrose die voor inclusie in de studie nog nooit infiltraties hadden gekregen (6). Tijdens een gemiddelde follow-up van 8 jaar hebben 144 patiënten minstens één infiltratie van corticoïden gekregen. Die patiënten werden vergeleken met 548 controlepatiënten die tijdens die periode geen infiltratie hadden gekregen (bepaling van de *propensity score* en vier controlepatiënten per patiënt bij wie infiltraties waren uitgevoerd). De structurele verergering werd beoordeeld

naar het Kellgren-Lawrence-stadium, de gewrichtsspleetvernaauwing en plaatsing van een knieprothese. De twee groepen patiënten werden vergeleken na correctie voor de leeftijd, het geslacht, de BMI, het opleidingsniveau, het initiële pijnniveau van de knie, de antecedenten van knietrauma, de mate van lichaamsbeweging, het gebruik van NSAID's en de initiële Kellgren-Lawrence-score.

Het risico op structurele verergering te oordelen naar de Kellgren-Lawrence-score of plaatsing van een prothese was 2,7-maal hoger (95%-BI: 1,9-3,9) bij de patiënten die infiltraties kregen, dan in de controlegroep (respectievelijke incidentie van progressie 91 en 35 per 1.000 patiëntjaren). Het risico op verergering van de gewrichtsspleetvernaauwing was 1,6-maal hoger (95%-BI: 1,04-2,48) bij de patiënten die infiltraties kregen, dan in de controlegroep (respectievelijke incidentie van progressie 95 en 70 per 1.000 patiëntjaren). Dat zou erop kunnen wijzen dat intra-articulaire injecties van corticoïden een vrij matige invloed hebben op de spontane radiografische progressie.

WEINIG ZEKERHEDEN, VEEL VRAGEN

Deze uiteenzetting, die een beter licht zou moeten werpen op de discussie, heeft er zeker geen einde aan gemaakt. Er werden veel vragen gesteld en veel min of meer vinnige opmerkingen en kritieken geformuleerd.

Het feit dat de patiënten die werden geïnfiltreerd, bij inclusie in de studie meer pijn hadden dan de controlepatiënten (WOMAC-pijnscore respectievelijk $5,61 \pm 3,7$ en $4,8 \pm 4,3$; $p < 0,05$) houdt in dat die patiënten een hoger risico op snelle progressie liepen. Ook werd betreurd dat er zo weinig informatie werd gegeven over de corticoïden die werden gebruikt, en over de reden waarom de injecties werden uitgevoerd, en dat de pijn niet werd geëvalueerd en dat er geen röntgenfoto's werden gemaakt net voor de infiltraties, dat er niet werd gezocht naar een correlatie tussen het aantal infiltraties en de progressie, dat er geen informatie werd gegeven over diverse lokale parameters (oedeem van het bot, meniscusletsels, uitstorting) die kunnen wijzen op een hoger risico. Aangezien geen rekening werd gehouden met tal van factoren die kunnen leiden tot vernietiging van weefsel, kun je onmogelijk met zekerheid concluderen dat de gepresenteerde resultaten toe te schrijven zijn aan de intra-articulaire injecties van corticoïden. Die laatste kunnen weliswaar een rol spelen, maar er zijn nog andere factoren. Bovendien worden die injecties vooral toegepast bij de zwaarste vormen van gonartrose.

ONDERHOUDSTHERAPIE MET RITUXIMAB BIJ ANCA-POSITIEVE VASCULITIS: EEN BEHANDELING OP MAAT

Rituximab (RTX) heeft zijn werkzaamheid bewezen als inductietherapie en als onderhoudstherapie tot twee

jaar bij patiënten met een ANCA-positieve vasculitis (ANCA = antistoffen tegen het cytoplasma van neutrofiële granulocyten).

Pierre Charles (Parijs, Frankrijk) heeft de resultaten gepresenteerd van de MAINRITSAN2-studie, een Franse, multicentrische, gerandomiseerde, niet-blinde studie die de waarschijnlijkheid van relaps heeft onderzocht ondanks behandeling met RTX volgens de ANCA en volgens het aantal CD19+ B-lymfocyten bij patiënten die in complete remissie waren na een inductietherapie (7). De studie werd uitgevoerd bij 162 patiënten (granulomatose met polyarteriitis $n = 117$ en microscopische polyarteriitis $n = 45$). De patiënten in de controlegroep ($n = 81$) kregen een infuus van RTX (500mg) op do, op d14 na randomisatie en daarna systematisch om de 6 maanden na het eerste infuus. In de experimentele groep ($n = 81$) kregen de patiënten een infuus van RTX (500mg) op do en daarna om de 3 maanden tot maand 18 als er nog altijd CD19+ lymfocyten konden worden teruggevonden ($> 0/\text{mm}^3$) of als de ANCA weer positief werden of als de titer steeg. Het primaire eindpunt was het aantal relapsen na 28 maanden (bij evaluatie door een onafhankelijk comité dat niet op de hoogte was van de behandeling van de patiënten).

BEIDE OPTIES ZIJN EVENWAARDIG

Het mediane aantal RTX-infusen was 3 (spreiding 2-4) in de experimentele groep en 5 in de controlegroep. Er werden 14 relapsen vastgesteld bij 13 patiënten in de experimentele groep en 8 bij 8 patiënten in de controlegroep. Het verschil was evenwel niet significant ($p = 0,22$). Er was evenmin een significant verschil in recidievrije overleving: 83,8% (95%-BI: 76,1-92,3) in de experimentele groep en 86,4% (95%-BI: 79,2-94,2) in de controlegroep ($p = 0,58$). Beide schema's werden even goed verdragen: minstens één ernstige bijwerking bij 32,1% van de patiënten in de experimentele groep en 38,3% van de patiënten in de controlegroep ($p = 0,51$).

Op grond van die gegevens concluderen de vorsers dat toediening van RTX op maat volgens de immunologische parameters niet minder effectief is bij het handhaven van remissie dan een systematische onderhoudstherapie en dat je bij de keuze misschien rekening kunt houden met het feit dat je het aantal infusen zou kunnen verlagen.

GEWRICHTSPROTHESE EN INFECTIERISICO: DOORSLAGGEVENDE ROL VAN CORTICOÏDEN

Voor een grote chirurgische ingreep zoals plaatsing van een prothese wordt klassiek aanbevolen om de biologische geneesmiddelen tijdelijk stop te zetten, omdat men bang is voor infecties, die uiterst ernstige gevolgen kunnen hebben bij immunogedepimeerde patiënten. De gegrondheid

Tabel 2: Gecorrigeerd relatief risico (95% BI) van infectie van de prothese volgens de dosering van corticoïden.

	Gecorrigeerd relatief risico	p
Geen corticoïd	Referentie	-
≤ 5mg/d	1,28 (0,89-1,85)	0,18
5-10mg/d	1,22 (0,77-1,92)	0,40
> 10mg/d	2,17 (1,18-3,99)	0,01

daarvan is echter niet bewezen en bovendien zou het risico kunnen verschillen naargelang van het gebruikte geneesmiddel, aangezien het werkingsmechanisme verschilt naargelang van het geneesmiddel.

In een Amerikaanse, retrospectieve studie van 8.694 patiënten met RA bij wie tussen 2006 en 2014 een knie- of heupprothese was geplaatst, heeft ongeveer 10% van de patiënten een ernstige infectie (waarvoor een ziekenhuisopname vereist was) ontwikkeld binnen 30 dagen na de operatie (8). Dat percentage hing niet af van de aard van de biologische geneesmiddelen die werden toegediend tijdens de laatste maanden voor de operatie (2 maanden voor infliximab, etanercept, adalimumab, tocilizumab en abatacept en 4 maanden voor rituximab). Tijdens de eerste 12 maanden werden 3,1 prothese-infecties per 100 patiënten gediagnosticeerd, opnieuw zonder verschil tussen de verschillende biologische geneesmiddelen.

CORTICOÏDEN ZIJN DE VIJAND

Een zeer interessant gegeven van deze studie, die door Michael George (Philadelphia, Verenigde Staten) werd gepresenteerd, is het onweerlegbare bewijs dat corticoïden een rol spelen bij het optreden van infecties. Het risico was al duidelijk vanaf 5mg prednisonequivalent per dag, en bij een dosering van 10mg of meer per dag was de incidentie van prothese-infectie meer dan tweemaal zo hoog (**Tabel 2**).

De studie laat niet toe de resultaten van de patiënten bij wie de biologische geneesmiddelen werden stopgezet, en die van de patiënten bij wie ze werden voortgezet, apart te analyseren, maar het lijkt toch wenselijk de duur van

onderbreking van het biologische geneesmiddel in te korten in plaats van corticosteroiden te starten of de dosering ervan te verhogen, opdat de patiënten niet de gevolgen hoeven te dragen van die tijdelijke onderbreking. Bij een subanalyse van de patiënten die werden behandeld met abatacept, werd vastgesteld dat het risico op infectie niet toenam als abatacept pas 4 weken voor de operatie werd stopgezet en dat het verband tussen behandeling met corticoïden en infectie dosisgebonden was (9).

Dat alles wijst erop dat een behandeling met corticosteroiden meer invloed heeft op het risico op infectie dan de aard van de biologische geneesmiddelen die voor de operatie zijn gebruikt, en dat de duur van tijdelijke onderbreking voor de operatie waarschijnlijk kan worden verkort of dat de behandeling misschien helemaal niet hoeft te worden onderbroken.

Referenties

1. Park JK, Shin K, Ha JY, et al. Temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks improves immunogenicity of seasonal Influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69 (suppl 10) Abstract 827.
2. Curtis JR, Chen R, Li Z, et al. The impact of the duration of bisphosphonate drug holidays on hip fracture rates. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10) Abstract 828.
3. Chambers CD, Johnson DL, Luo Y, et al. Serious or opportunistic infections in infants born to pregnant women with rheumatoid arthritis and treated with a biologic medication. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10) Abstract 1785.
4. Landewé RBM, Sieper J, Mease PJ, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10) Abstract 1787.
5. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1967-75.
6. Lei GH, Zeng C, Wei J, et al. Dose intra-articular injection of corticosteroids increase the risk of knee osteoarthritis progression? Data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Rheumatol* 2017;69 (suppl 10) Abstract 1788.
7. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, et al. Comparison of individually tailored vs systematic rituximab regimens to maintain ANCA-associated vasculitis remissions: results of a prospective, randomized-controlled, phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69 (suppl 10) Abstract 2754.
8. George MD, Baker J, Winthrop K, et al. Comparative risk of biologic therapies in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective arthroplasty. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10): Abstract 2755.
9. George MD, Baker J, Winthrop K, et al. Timing of abatacept infusions before elective arthroplasty and the risk of post-operative infection. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10): Abstract 2786.

Prolia®

P.P. 180,25 €

7,90 EUR of 11,90 EUR*
voor uw patiënten voor
6 maanden behandeling

For her, there is no such thing as a small fall

Heup
fractuur¹

RRR

-40%

P = 0,04

Niet vertebrale
fractuur¹

RRR

-20%

P = 0,01

Nieuwe vertebrale
fractuur¹

RRR

-68%

P < 0,001

Prolia 60 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Prolia 60 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit. **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke voorgevulde spuit bevat 60 mg denosumab in 1 ml oplossing (60 mg/ml). Denosumab is een humaan monoklonaal IgG2-antilichaam geproduceerd in een zoogdiercellijn (Chinese hamster ovariumcellen) via recombinant DNA-technologie. **Hulpstof met bekend effect:** Elke ml oplossing bevat 47 mg sorbitol (E420). Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **3. FARMACEUTISCHE VORM:** Oplossing voor injectie (injectievloeistof). Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing. **4. KLINISCHE GEGEVENS: 4.1 Therapeutische indicaties:** Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op fracturen. Bij postmenopauzale vrouwen vermindert Prolia het risico op wervelfracturen, niet-wervelfracturen en heupfracturen significant. Behandeling van botverlies gerelateerd aan hormoonablatietherapie bij mannen met prostaatkanker die een verhoogd risico lopen op fracturen (zie rubriek 5.1). Bij mannen met prostaatkanker die hormoonablatietherapie ondergaan, vermindert Prolia het risico op wervelfracturen significant. **4.2 Dosering en wijze van toediening:** Dosering: De aanbevolen dosis Prolia is 60 mg toegevend als enkelvoudige subcutane injectie eenmaal per zes maanden in dijbeen, buik of bovenarm. Patiënten moeten voldoende calcium- en vitamine D-bevattende supplementen krijgen (zie rubriek 4.4). Patiënten die met Prolia worden behandeld dienen zowel de bijlusiter als de herinneringskaart voor patiënten te ontvangen. De optimale totale duur van de behandeling van osteoporose met botresorptieremmers (waaronder zowel denosumab als bisfosfonaten) is niet vastgesteld. De noodzaak voor het voortzetten van de behandeling dient per patiënt periodiek opnieuw te worden bekeken op individuele basis gebaseerd op de voordelen en potentiële risico's van denosumab, in het bijzonder na een gebruik van 5 jaar of meer (zie sectie 4.4). **Nierfunctiestoornis:** Voor patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen voor de monitoring van calcium). **Leverfunctiestoornis:** De veiligheid en werkzaamheid van denosumab bij patiënten met een leverfunctiestoornis zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.2). **Ouderen (leeftijd ≥ 65):** Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig. **Pediatrische patiënten:** Prolia wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen (leeftijd < 18 jaar) omdat de veiligheid en werkzaamheid van Prolia bij deze patiëntengroep niet zijn vastgesteld. Remming van RANK/RANK ligand (RANKL) werd in experimenteel onderzoek bij dieren geassocieerd met remming van de botgroei en de tanddoorbraak (zie rubriek 5.3). **Wijze van toediening:** Voor subcutaan gebruik. Toediening dient te geschieden door iemand die voldoende is getraind in het geven van injecties. Voor instructies over het gebruik, de toediening en de verwijdering, zie rubriek 6.6. **4.3 Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Hypocalciëmie (zie rubriek 4.4). **4.8 Bijwerkingen: Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** De meest voorkomende bijwerkingen van Prolia (voorkomend bij meer dan een op de tien patiënten) zijn skeletspierstelselpijn en pijn in de extremiteiten. Bij patiënten die Prolia gebruiken zijn soms gevallen van cellulitis en zelden gevallen van hypocalciëmie, overgevoeligheid, osteonecrose van de kaak en atypische femurfracturen waargenomen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8 - beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). **Samenvatting van de bijwerkingen:** De gegevens hieronder (tabel 1) beschrijven bijwerkingen gerapporteerd in klinische fase II- en fase III-onderzoeken met patiënten met osteoporose en patiënten met borst- of prostaatkanker die hormoonablatietherapie kregen, en/of spontaan gemelde bijwerkingen. De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen (zie hieronder): zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) en zeer zelden (< 1/10.000). Binnen iedere frequentiegroep en systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Tabel 1 Bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten met osteoporose en patiënten met borst- of prostaatkanker die hormoonablatietherapie kregen: **Infecties en parasitaire aandoeningen:** Vaak: Infectie van de urinewegen, infectie van de bovenste luchtwegen; Soms: Diverticulitis¹, Cellulitis¹, Oorinfectie. **Immuunsysteemaandoeningen:** Zelden: Geneesmiddelovergevoeligheid¹, Anafylactische reactie¹. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Zelden: Hypocalciëmie. **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: Ischias. **Maagdarmstelselaandoeningen:** Vaak: Obstipatie, Buikklachten. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag, Eczeem. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** Zelden: Pijn in de extremiteiten, Skeletspierstelselpijn¹; Zelden: Osteonecrose van de kaak¹, Atypische femurfracturen¹; Niet bekend: Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang¹. ¹Zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen. ²Zie rubriek 4.4. In een gepoolde analyse van data van alle fase II en III placebogecontroleerde onderzoeken werd een influenza-achtige ziekte gerapporteerd met een ruwe incidentie van 1,2% voor denosumab en 0,7% voor placebo. Hoewel deze onbalans waargenomen werd in een gepoolde analyse, is dit niet waargenomen in een gestratificeerde analyse. **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: Hypocalciëmie:** In twee fase III placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, had na toediening van Prolia ongeveer 0,05% (2 van de 4.050) van de patiënten een daling van de serumcalciumspiegel (minder dan 1,88 mmol/l). Daling van de serumcalciumspiegel (minder dan 1,88 mmol/l) werd niet gemeld bij de twee fase III placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten die hormoonablatietherapie kregen en ook niet bij het fase III placebogecontroleerde klinische onderzoek bij mannen met osteoporose. In de post-marketing setting zijn zeldzame gevallen van ernstige symptomatische hypocalciëmie gerapporteerd voornamelijk bij patiënten met een verhoogd risico op hypocalciëmie die Prolia toegediend kregen, waarbij de meeste gevallen zich voordeden in de eerste weken na instelling van de behandeling. Voorbeelden van de klinische manifestaties van ernstige symptomatische hypocalciëmie waren onder meer verlenging van het QT-interval, tetanie, epileptische aanvallen en veranderende mentale toestand (zie rubriek 4.4). Symptomen van hypocalciëmie in klinische onderzoeken met denosumab waren onder meer paresthesiën of spierstijfheid, spiertrekkingen, spasmen en spierkrampen. **Huidinfecties:** In fase III placebogecontroleerde klinische onderzoeken, bleek de totale incidentie van huidinfecties in de placebo- en de Prolia-groep vergelijkbaar: bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (placebo [1,2%, 50 van de 4.041] versus Prolia [1,5%, 59 van de 4.050]); bij mannen met osteoporose (placebo [0,8%, 1 van de 120] versus Prolia [0%, 0 van de 120]); bij borst- en prostaatkankerpatiënten die hormoonablatietherapie kregen (placebo [1,7%, 14 van de 845] versus Prolia [1,4%, 12 van de 860]). Huidinfecties die leidden tot ziekenhuisopname werden gemeld bij 0,1% (3 van de 4.041) van de postmenopauzale vrouwen met osteoporose die placebo kregen versus 0,4% (16 van de 4.050) van deze vrouwen die Prolia kregen. Deze voorvallen betroffen voornamelijk cellulitis. Huidinfecties die werden gemeld als ernstige bijwerkingen in onderzoeken bij patiënten met borst- of prostaatkanker bleken een vergelijkbare frequentie te vertonen in de placebogroep (0,6%, 5 van de 845) en de Prolia-groep (0,6%, 5 van de 860). **Osteonecrose van de kaak:** ONJ is zelden gemeld, bij 16 patiënten, in klinische onderzoeken bij patiënten met osteoporose en patiënten met borst- of prostaatkanker die hormoonablatietherapie kregen waaraan in totaal 23.148 patiënten meededen (zie rubriek 4.4). Dertien van deze gevallen van ONJ deden zich voor bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose tijdens het klinische fase III-extended-onderzoek na behandeling met Prolia voor een periode tot 10 jaar. De incidentie van ONJ was 0,04% na 3 jaar, 0,06% na 5 jaar en 0,44% na 10 jaar behandeling met Prolia. Het risico op ONJ nam toe met de duur van de blootstelling aan Prolia. **Atypische femurfracturen:** In het klinisch onderzoeksprogramma bij osteoporose zijn zelden atypische femurfracturen gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met Prolia (zie rubriek 4.4). **Skeletspierstelselpijn:** In één fase III placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met prostaatkanker die ADT kregen, werd een onbalans waargenomen in de frequentie van diverticulitis (1,2% denosumab, 0% placebo). De incidentie van diverticulitis was vergelijkbaar tussen de twee behandelde groepen bij postmenopauzale vrouwen of mannen met osteoporose en vrouwen met niet-gemetastaseerde borstkanker die met een aromataseremmer behandeld werden. **Geneesmiddelgerelateerde overgevoeligheidsreacties:** In de post-marketing setting zijn bij patiënten die Prolia kregen zeldzame gevallen van geneesmiddelgerelateerde overgevoeligheid gemeld, waaronder huiduitslag, urticaria, zwelling van het gelaat, erytheem en anafylactische reacties. **Skeletspierstelselpijn:** Skeletspierstelselpijn, inclusief ernstige gevallen, is gemeld bij patiënten die Prolia kregen in de post-marketing setting. In klinische onderzoeken kwam skeletspierstelselpijn zeer vaak voor in zowel de groep met denosumab als die met placebo. Skeletspierstelselpijn die leidde tot stopzetting van de onderzoeksmedicatie kwam soms voor. **Andere speciale populaties: Nierfunctiestoornis:** Bij klinische onderzoeken bleek dat patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of patiënten die werden gedialyseerd, zonder calciumsuppletie een groter risico liepen op het ontwikkelen van hypocalciëmie. Een voldoende inname van calcium en vitamine D is belangrijk voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en voor patiënten die worden gedialyseerd (zie rubriek 4.4). **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **België:** Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie; EUROSTATION II; Victor Hortaplein, 40/40; B-1060 Brussel; www.fagg.be; adversedrugreactions@fagg-fmps.be. **Luxemburg:** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments; Villa Louvigny - Allée Marconi; L-2120 Luxembourg; http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** **België:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nederland. **Lokale vertegenwoordiger:** Amgen n.v., Arianelaan 5, B-1200 Brussel, tel 02/775.27.11. **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/10/618/003. **Afleveringswijze:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **Datum van herziening van de verkorte SPK:** september 2017.

AMGEN

* 7,90 EUR voor preferentieel verzekerden en 11,90 EUR voor gewoon verzekerden; RRR = relatieve risico reductie
1. Cummings ST et al. N Engl J Med 2009;361:756-765 - Reductie van het relatieve risico (RRR) op fracturen in de FREEDOM studie - n = 7.808
V.U. n.v. Amgen Arianelaan 5, 1200 Brussel - BL-P162-0815-112318(4) - Creatiedatum 18 oktober 2017.

prolia®
denosumab
ACT BEFORE IMPACT

CONSENSUS IN AANPAK VAN PATIËNTEN MET LATERALE INSTABILITEIT VAN DE ENKEL

Frederick Michels, Filip Stockmans, Giovanni Matricali

Dienst orthopedie, AZ Groeninge en UZ Leuven

Deze tekst is gebaseerd op een studie die recent werd gepubliceerd in het tijdschrift van de *European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery & Arthroscopy* (1). De resultaten van deze studie werden in september te Bordeaux voorgesteld op de meeting van de *ESSKA-AFAS Ankle Instability Group*. Specialisten uit 32 verschillende landen kwamen hier bijeen om te spreken over één onderwerp: *New Insights in the Treatment of Chronic Ankle Instability*.

INLEIDING

Enkeldistorsies zijn de meest voorkomende sportletsels. De meeste patiënten kunnen binnen de 4 tot 8 weken hun normale activiteiten hernemen, maar 10 tot 30% ontwikkelt echter chronische instabiliteit die een bijkomende behandeling vergt. Initieel is deze behandeling niet operatief. Stabilisatieoefeningen en proprioceptieve oefeningen onder begeleiding van een kinesist worden hier aangeraden. Indien dit echter voor onvoldoende beterschap zorgt, is een chirurgische behandeling te overwegen. De laatste jaren is er een evolutie naar minder invasieve technieken (2). De komst van deze nieuwere technieken biedt ons nieuwe mogelijkheden, maar toch blijven veel vragen onbeantwoord (**Tabel 1**). Helaas is het zeer moeilijk om deze vragen te beantwoorden met *evidence-based* studies. In afwachting van bijkomende studies is het interessant om te zien of er vandaag de dag gemeenschappelijke standpunten zijn tussen de betrokken specialisten. Ook de discussiepunten zijn zeer interessant en illustreren de noodzaak van verdere studies.

Tabel 1: Vragen in verband met aanpak van laterale instabiliteit van de enkel.

Welke methoden van beeldvorming zijn nuttig?
Welke patiënten komen in aanmerking voor een operatie?
Is er een chirurgische behandeling te overwegen bij patiënten met functionele instabiliteit?
Vanaf wanneer kunnen we een chirurgische behandeling overwegen?
Wat zijn de indicaties om een reconstructie te doen?
Zijn er sommige patiëntgerelateerde factoren die de keuze van chirurgische techniek beïnvloeden?
Hoe kunnen we subtalare instabiliteit inschatten?
Worden best zowel het anterieur talofibulair ligament (ATFL) als het calcaneofibulaire ligament (CFL) gereconstrueerd?

Het doel van deze studie is het opstellen van richtlijnen gebaseerd op de huidige literatuur en een vragenlijst gestuurd naar 32 orthopedisch chirurgen. Alle deelnemende chirurgen zijn gespecialiseerd in voet- en enkelchirurgie of sportchirurgie. Ze hebben een uitgebreide

klinische ervaring in enkelinstabiliteit en hebben wetenschappelijk werk gepubliceerd over dit onderwerp. Een antwoordpercentage van 94% (30/32) werd bekomen. De deelnemers waren betrokken in een totaal van 123 *peer-reviewed* publicaties over enkelinstabiliteit.

Volgende definities werden gebruikt in de studie (3):

- **functionele enkelinstabiliteit:** een subjectief gevoel van erdoor te schieten, terwijl er geen abnormale beweeglijkheid van de talus ten opzichte van de tibia wordt vastgesteld;
- **mechanische enkelinstabiliteit:** een pathologische laxiteit van het tibiotalair gewricht dat gepaard gaat met een gevoel van erdoor te schieten;
- **ligamenteir herstel:** hechten van de beschadigde gewrichtsbanden (bv. repair volgens Broström) (4);
- **ligamentaire reconstructie:** een vervanging van de beschadigde gewrichtsbanden door ander weefsel (lokaal, autogreffe of allogreffe). Een reconstructie kan anatomisch of niet-anatomisch zijn. De niet-anatomische reconstructies (bv. tenodese) worden tegenwoordig minder aangeraden omdat ze de normale biomechanica beïnvloeden en hierdoor tot vroegtijdige slijtage kunnen leiden. Ze worden hier verder buiten beschouwing gelaten.

PREOPERATIEVE BEELDVORMING

Volgende radiografieën worden als standaard aangeraden: staande opnames van de enkel (lateraal, anteroposterieur,

mortise), vergelijkende bilaterale asbepaling van de achtervoet (3, 5).

Het gebruik van stressopnames is geen standaard. Stressopnames hebben een hoge specificiteit maar een lage sensitiviteit. Van de deelnemers in onze studie gebruikt 60% geen stressopnames. Er is meer vertrouwen in hun eigen klinische inschatting.

MRI werd door 87,6% van de deelnemers op regelmatige basis gebruikt. Het heeft als bijkomend voordeel dat geassocieerde letsels (bv. kraakbeenletsels, botoedeem, gewrichtsmuizen,...) ook kunnen worden gevisualiseerd.

FUNCTIONELE ENKELINSTABILITEIT

De oorzaken van functionele enkelinstabiliteit zijn nog niet volledig bekend. Verschillende mogelijkheden zijn beschreven: proprioceptieve en musculaire stoornissen, littekenweefsel, beschadigde gewrichtsbanden, niet-herkende subtalair instabiliteit en micro-instabiliteit. De laatste oorzaken kunnen eigenlijk ook als mechanisch beschouwd worden. Een groot deel (86,7%) van de participerende specialisten was van mening dat een chirurgische behandeling kon overwogen worden. Dit echter pas na een periode van minstens drie tot zes maanden niet-chirurgische behandeling (supervisie door kinesist, versterkende oefeningen van de actieve enkelstabilisatoren, proprioceptieve oefeningen). Vooraleer over te gaan tot chirurgie is het belangrijk om na te gaan of er geen andere problemen

Figuur 1: Behandeling algoritme.



zijn die de symptomen kunnen verklaren, zoals o.m. een verkorte gastrocnemius, weke-deleninklemming, letsels van de peroneuspezen en tarsale coalitie. Gezien de onduidelijkheid over de oorzaak, was hier geen overeenkomst in de keuze van de chirurgische techniek. Over het algemeen werd wel een endoscopische benadering aangeraden om een betere evaluatie van het probleem toe te laten.

MECHANISCHE ENKELINSTABILITEIT

Bij patiënten met mechanische instabiliteit werd een chirurgische behandeling overwogen na minstens drie maanden niet-chirurgische behandeling. In onze studie werd een ligamenteair herstel nog steeds als eerste keuze gezien door 76,7%.

PATIËNTGERELATEERDE FACTOREN

In de literatuur zijn er verschillende factoren beschreven die de keuze van behandeling zouden kunnen beïnvloeden. Volgende factoren werden nagevraagd in de studie: obesitas, ossikel > 1cm, sport van hoog niveau, veralgemeende ligamentaire hyperlaxiteit, positieve stressradiografie, letsel van het calcaneofibulaire ligament op MRI en slechte

ligamentaire kwaliteit vastgesteld tijdens ingreep. Alleen bij patiënten met veralgemeende ligamentaire hyperlaxiteit of slechte kwaliteit van ligamenten peroperatief werd een ligamentaire reconstructie verkozen boven een ligamenteair herstel. Wanneer een ligamenteair herstel werd gepland, werd meestal gekozen om zowel het anterieur talofibulair ligament als het calcaneofibulaire ligament te herstellen.

SUBTALAIRE INSTABILITEIT

De biomechanica en anatomie van het subtalaire gewricht zijn complexer dan bij het tibiotalaire gewricht. Subtalaire instabiliteit is nog steeds zeer moeilijk vast te stellen. Met klinisch onderzoek is het moeilijk om een onderscheid te maken met tibiotalaire instabiliteit waarmee het vaak tegelijk voorkomt. Stressradiografie van het subtalaire gewricht wordt soms gebruikt, maar de betrouwbaarheid ervan wordt sterk betwijfeld. Een driedimensionaal onderzoek zou hier in de toekomst een belangrijke meerwaarde kunnen betekenen. Momenteel is er tussen specialisten onderling nog steeds veel discussie over het diagnosticeren en behandelen van subtalaire instabiliteit. Verdere studies zijn hier nodig om meer duidelijkheid te brengen.

CONCLUSIE

De resultaten van deze studie brengen verschillende punten van overeenkomst tussen experts naar voren. Op basis van de overeenkomsten werd een behandelingsalgoritme voorgesteld (**Figuur 1**). In afwachting van verdere *evidence-based* studies kan dit algoritme gebruikt worden als een richtlijn voor de aanpak van patiënten met laterale enkelinstabiliteit.

BeNeVerMeDe

FONDS

BELGISCHE NEDERLANDSTALIGE VERENIGING VAN VERZEKERINGS-
 RAADSGENEESHEREN EN MEDISCHE EXPERTEN VZW

ASSURE
 YOUR FUTURE

HET BeNeVerMeDeX FONDS, ASSURE YOUR FUTURE, IN SAMENWERKING MET DE KONING BOUDEWIJNSTICHTING, KENT IN 2018 EEN WETENSCHAPPELIJKE PRIJS TOE VAN 3 500 €

aan een origineel wetenschappelijk werk in de private verzekeringsgeneeskunde dat geleid heeft tot de succesvolle verdediging van een masterproef aan een Nederlandstalige Belgische universiteit in de periode 1 oktober 2016 tot 30 september 2018.

REGLEMENT

Het voorgestelde project (masterproef) moet ingediend worden, voor 10 oktober 2018, via mail ter attentie van de Voorzitter van de Wetenschappelijke Adviesraad:
 Prof. Dr. Filip De Keyser (filip.dekeyser@ugent.be) en de Voorzitter van het Benevermedex Fonds:
 Prof. Dr. Xavier Janssens (xavier.janssens@benevermedex.be).

De ingediende masterproeven worden beoordeeld door een jury bestaande uit de Voorzitter en de leden van de Wetenschappelijke Adviesraad van het Benevermedex Fonds. (Prof. Dr. Filip De Keyser, voorzitter; Prof. Dr. Pierre Paul Casteleyn, Prof. Dr. Xavier Janssens, Dr. Carlotte Kiekens, Prof. Dr. Mark Lissens, Prof. Dr. Stefaan Nijs, Prof. Dr. Gaëtane Stassijns, Prof. Dr. René Verdonk)

De bekendmaking van de laureaat zal gebeuren op het Wetenschappelijk Symposium dat de vzw Benevermedex jaarlijks organiseert in november.

De laureaat zal de mogelijkheid krijgen om zijn wetenschappelijk werk toe te lichten op dit symposium.

BeNeVerMeDeX FONDS, ASSURE YOUR FUTURE

Het Benevermedex Fonds werd in 2017 opgericht in de schoot van de Belgische Nederlandstalige Vereniging van Verzekeringartsen en Medische Experts vzw (www.benevermedex.be) teneinde de preventie, de evaluatie, de schadeloosstelling en de levenskwaliteit van de vele slachtoffers van ongevallen via steun aan het wetenschappelijk onderzoek te verbeteren.

Het Benevermedex Fonds wordt beheerd door de [Koning Boudewijnstichting](#)



Koning
Boudewijnstichting
Samen werken aan een betere samenleving

Referenties

- Michels F, Pereira H, Calder J, Matricali G, Glazebrook M, Guillo S, Karlsson J; ESSKA-AFAS Ankle Instability Group. Searching for consensus in the approach to patients with chronic lateral ankle instability: ask the expert. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017 Apr 25. doi: 10.1007/s00167-017-4556-0.
- Michels F, Cordier G, Guillo S, Stockmans F; ESSKA-AFAS Ankle Instability Group. Endoscopic ankle lateral ligament graft anatomic reconstruction. *Foot Ankle Clin* 2016;21:665-80.
- Guillo S, Bauer T, Lee JW, et al. Consensus in chronic ankle instability: aetiology, assessment, surgical indications and place for arthroscopy. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013;99:S411-419.
- Broström L. Sprained ankles. V. Treatment and prognosis in recent ligament ruptures. *Acta Chir Scand* 1966;132:537-50.
- Tourné Y, Besse JL, Mabit C. Chronic ankle instability. Which tests to assess the lesions? Which therapeutic options? *Orthop Traumatol Surg Res* 2010;96:433-46.

UIT DE LITERATUUR

Heidi Van de Keere

KAN CANAKINUMAB DE INCIDENTIE VAN/STERFTE DOOR LONGKANKER TERUGDRINGEN BIJ ATHEROSCLEROSE?

Onderzoek gepubliceerd in *The Lancet* suggereert dat de ontstekingsremmer canakinumab de incidentie van en de mortaliteit door longkanker significant kan terugdringen, in een populatie met atherosclerose.

Vaak ontwikkelt kanker zich in zones met chronische inflammatie. Een inadequate behandeling van de inflammatie zou een rol kunnen spelen in het ontstaan en de progressie van tumoren en in metastasevorming. Zeker in de ontwikkeling van longkanker speelt inflammatie een bijzondere rol. Inflammatoire activering in de long wordt deels gemedieerd door activering van het *Nod-like receptor protein 3* (NLRP3)-inflammasoom, resulterend in de lokale productie van actief interleukine-1 β . Dat proces kan leiden tot zowel chronische fibrose als kanker. In muizen is reeds aangetoond dat de activering van het inflammasoom en van pro-interleukine-1 β het invasieve karakter en de groei van de tumor alsook de verspreiding van metastasen kan stimuleren. Inhibitie van interleukine-1 β kan dus mogelijk een bijkomende rol spelen in de behandeling van kanker met op zijn minst een deels inflammatoire basis.

Het onderzoeksteam rond Paul M. Ridker voerde een bijkomende analyse uit van de *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study* (CANTOS), een gerandomiseerde studie over de rol van interleukine-1 β -inhibitie bij atherosclerose, met als doel na te gaan of inhibitie van een belangrijk product van het NLRP3-inflammasoom met canakinumab een invloed kan hebben op de incidentie van kanker.

Voor deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden 10.061 patiënten met atherosclerose geïncludeerd. Allen hadden een myocardinfarct doorgemaakt, hadden geen voorgeschiedenis van kanker en hadden hsCRP-waarden (*high-sensitivity C-reactive protein*) ≥ 2 mg/L. Na randomisatie kregen de patiënten canakinumab

(50mg, 150mg of 300mg s.c., elke 3 maanden) of placebo. Tijdens de follow-up werden diagnoses van kanker getoet. De concentraties van hsCRP (mediaan 6,0mg/L vs. 4,2mg/L; $p < 0,0001$) en interleukine 6 (3,2 vs. 2,6ng/L; $p < 0,0001$) waren significant hoger onder de deelnemers bij wie tijdens de follow-up longkanker werd gediagnosticeerd dan in de groep die geen kanker ontwikkelde. Tijdens een mediane follow-up van 3,7 jaar ging gebruik van canakinumab, ten opzichte van placebo, gepaard met dosisafhankelijke concentratieafnames van hsCRP met 26-41% en van interleukine 6 met 25-43% (p telkens $< 0,0001$). De totale kankersterfte ($n = 196$) was significant lager in de gepoolde canakinumabgroep dan in de placebogroep ($p = 0,0007$). De incidentie van longkanker ($n = 129$) was significant lager in de groep die 150mg en 300mg canakinumab kreeg (HR respectievelijk 0,61 en 0,33). De mortaliteit door longkanker was significant lager in de groep die 300mg canakinumab kreeg dan in de placebogroep. Levensbedreigende infecties of sepsis kwamen wel vaker voor onder canakinumab dan in de placebogroep. De totale mortaliteit verschilde niet significant tussen beide groepen.

Ridker en collega's menen dat deze bevindingen de mogelijkheid suggereren dat een anti-inflammatoire behandeling met canakinumab, gericht tegen de interleukine-1 β -gemedieerde pathway, de incidentie van en de sterfte door longkanker significant kan terugdringen. Weliswaar is er behoefte aan verder onderzoek in de formele setting van kankerscreening en kankertherapie.

Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:1833-42.

TOFACITINIB VOOR PSORIASISARTRITIS

The New England Journal of Medicine publiceert twee studies over tofacitinib bij psoriasisartritis. Philip Mease en collega's tonen aan dat tofacitinib doeltreffender is dan placebo bij patiënten met psoriasisartritis die voorheen faalden onder conventionele DMARD's. Het team van Dafna Gladman komt tot de bevinding dat tofacitinib de ziekte-activiteit meer doet dalen dan placebo bij patiënten met psoriasisartritis na een ontoereikende respons onder anti-TNF.

Psoriasisartritis treft 6 tot 42% van de patiënten met psoriasis, met ontstekingen op het niveau van de perifere gewrichten, pezen, ligamenten en het axiale skelet. De huidige therapierichtlijnen voor psoriasisartritis bevelen als initiële therapie conventionele synthetische *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's) aan, van het type methotrexaat, gevolgd door een *biologic* (anti-TNF, IL-12- en IL-23, IL-17-inhibitoren) of apremilast voor patiënten met een inadequate respons op conventionele DMARD's. De laatste jaren is er bovendien groeiende interesse voor januskinase (JAK)-remmers. Van tofacitinib bijvoorbeeld weten we intussen dat het de werking beïnvloedt van een aantal cytokines die betrokken zijn in de pathogenese van psoriasisartritis.

Mease en collega's rapporteren de resultaten van de *Oral Psoriatic Arthritis Trial (OPAL) Broaden*-studie. In deze fase III-studie werd de efficaciteit en veiligheid van tofacitinib versus adalimumab geëvalueerd bij patiënten met actieve psoriasisartritis en een inadequate respons op minstens één conventionele synthetische DMARD. Patiënten in deze studie kregen na randomisatie (2:2:2:1:1) tofacitinib (5mg 2x/dag peroraal; n = 107), tofacitinib (10mg 2x/dag peroraal; n = 104), adalimumab (40mg/2 weken s.c.; n = 106), placebo plus blinde switch naar 5mg tofacitinib na 3 maanden (n = 52), of placebo met blinde switch naar 10mg tofacitinib na 3 maanden (n = 53). De primaire eindpunten waren het aandeel patiënten met een *American College of Rheumatology 20* (ACR20)-respons ($\geq 20\%$ verbetering sinds start in aantal pijnlijke of gezwollen gewrichten en in minstens 3 op 5 andere belangrijke domeinen) na 3 maanden, en verandering in *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) score na 3 maanden.

De ACR20-responspercentages na 3 maanden bedroegen 50% in de 5mg-tofacitinibgroep en 61% in de 10mg-tofacitinibgroep versus 33% in placebogroep ($p = 0,01$ voor 5mg versus placebo; $p < 0,001$ voor 10mg versus placebo). In de adalimumabgroep was dat 52%. De gemiddelde verandering in HAQ-DI-score sinds start van de behandeling bedroeg -0,35 onder 5mg tofacitinib en -0,40 onder 10mg tofacitinib, versus -0,18 onder placebo ($p = 0,006$ voor 5mg vs placebo; $p < 0,001$ voor 10mg vs placebo); voor de adalimumabgroep was dat -0,38.

Mease en collega's besluiten dat de efficaciteit van tofacitinib superieur was ten opzichte van placebo na drie maanden bij patiënten met psoriasisartritis die voorheen faalden onder conventionele DMARD's. Ze voegen er wel aan toe dat er meer neveneffecten werden genoteerd onder tofacitinib dan in de placebogroep.

Gladman en collega's stellen de resultaten voor van de *OPAL Beyond*-studie, een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde fase III-studie met tofacitinib bij patiënten met actieve psoriasisartritis die een ontoereikende respons toonden onder minstens één anti-TNF-preparaat.

Na randomisatie (2:2:1:1) kregen 395 patiënten tofacitinib 5mg 2x/dag (n = 132), tofacitinib 10mg 2x/dag (n = 132), placebo, met switch naar 5mg tofacitinib 2x/dag na 3 maanden (n = 66) of placebo, met switch naar 10mg tofacitinib 2x/dag na 3 maanden (n = 65). De primaire eindpunten waren het percentage patiënten met ACR20-respons en een verbetering in HAQ-DI na 3 maanden.

Na 3 maanden had 50% van de patiënten in de 2x 5mg-tofacitinibgroep een ACR20-respons bereikt. Dit percentage bedroeg 47% onder 2x 10mg tofacitinib en 24% in de placebogroepen ($p < 0,001$ voor beide vergelijkingen). De overeenkomstige gemiddelde veranderingen in HAQ-DI-score bedroegen -0,39 en -0,35, versus -0,14 ($p < 0,001$ voor beide vergelijkingen).

Gladman en collega's besluiten dat tofacitinib de ziekte-activiteit meer doet dalen dan placebo bij patiënten met psoriasisartritis na een ontoereikende respons onder anti-TNF. Ook zij wijzen erop dat neveneffecten frequenter voorkwamen onder tofacitinib dan onder placebo.

Mease P, Hall S, Fitzgerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017;377:1537-50.

Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:1525-36.

SPINALE MUSCULAIRE ATROFIE: HOE HOOPVOL ZIJN INNOVATIEVE THERAPIEËN?

The New England Journal of Medicine publiceert twee studies over innovatieve therapieën die een zekere hoop brengen voor de behandeling van spinale musculaire atrofie. In een bijhorend editorial bespreekt Ans van der Ploeg wat dat kan betekenen voor patiënten en hun familie.

Spinale musculaire atrofie (SMA) is een erfelijke neuro-musculaire aandoening die resulteert in spieratrofie en respiratoir falen. Kinderen met de ernstigste vorm worden zelden ouder dan twee jaar. De aandoening wordt veroorzaakt door defecten in het gen dat codeert voor *survival motor neuron 1 (SMN1)*. Een paraloog gen, *SMN2*, produceert eveneens SMN-eiwit maar in veel mindere mate. Wel kan de aanwezigheid van meerdere kopieën van *SMN2* resulteren in een verhoogde productie van normaal SMN-eiwit. Dat verklaart het grote spectrum van de ernst van de aandoening. De meest ernstige en prevalentie vorm van de ziekte is type 1-SMA, die telt voor 60% van de gevallen van SMA.

Twee studies in *The New England Journal of Medicine* focussen op dit type 1-SMA. De therapeutische benaderingen in beide studies hebben eenzelfde doel voor ogen: de productie van normaal SMN-eiwit verhogen in de motorische neuronen teneinde de motorische functie en de overleving te verbeteren.

Jerry Mendell en collega's evalueerden genterapie, met eenmalige intraveneuze toediening van adenovirus (scAAV9) als vector waarin de normale humane SMN1-sequentie werd ingebouwd.

Richard Finkel en collega's bestudeerden op hun beurt het effect van herhaalde intrathecale toediening van nusinersen, een antisense-oligonucleotide. Deze multicentrische, gerandomiseerde, sham-gecontroleerde studie werd voorafgegaan door verschillende kleinschaligere fase I-II-studies bij kinderen met type 1-SMA en bij kinderen van 2-14 jaar met type 2- of type 3-SMA, met over het algemeen gunstige resultaten.

De scAAV9-genterapie is momenteel nog niet aanvaard voor klinisch gebruik, terwijl er voor nusinersen wel een FDA-goedkeuring kwam voor gebruik bij kinderen en volwassenen met SMA in 2016, en door het Europese EMA dit jaar.

Zowel Mendell als Finkel noteerden een significante verbetering van de motorische uitkomsten en overleving. In de studie met nusinersen, die betrekking heeft op 112 kinderen met aanvangssymptomen voor de leeftijd van 6 maanden, bereikten significant meer kinderen onder nusinersen dan in de controlegroep goede motorische resultaten. De studie werd om die reden ook voortijdig stopgezet.

Toch blijft er, aldus van der Ploeg, ruimte voor verbetering; slechts 8% van de kinderen kon zelfstandig zitten en slechts 1% kon rechtopstaan. De beste resultaten werden gezien bij kinderen die binnen 13 weken na aanvang van de symptomen werden behandeld.

De studie met scAAV9-genterapie was een open-label, fase I-II-studie die betrekking heeft op 15 patiënten. Drie patiënten kregen een lage dosis genterapie, 12 kregen een hoge dosis. Vooral de hogedosisgroep toonde gunstige resultaten: 9 patiënten waren in staat zelfstandig te zitten voor minstens 30 seconden en 2 waren in staat om te kruipen en zelfstandig te stappen. Bij het laatste contact waren ook alle patiënten nog in leven op de leeftijd van 20 maanden en in de hooggedoseerde groep was er geen noodzaak van beademing bij hadden 7 van 10 patiënten.

Volgens van der Ploeg is het moeilijk beide studies te vergelijken. Een belangrijk voordeel van de genterapie is volgens haar het feit dat er slechts een eenmalige toediening vereist is, terwijl nusinersen wellicht levenslang een herhaalde intrathecale behandeling vergt.

Voorts wijst van der Ploeg erop dat de follow-up in beide studies kort is en dat de duurzaamheid van de effecten nog onzeker is. Als de expressie van scAAV9-gen daalt over de tijd kan deze therapie wellicht niet herhaald worden vanwege de aanwezigheid van AAV-antilichamen.

Beide pistes zijn hoopgevend, maar geen van beide therapieën biedt op vandaag genezing. Verder onderzoek moet uitwijzen of het eventueel nuttig kan zijn reeds in een presymptomatische fase met de therapie te starten, of om beide behandelingen te combineren. Tot slot is er ook het prijskaartje dat in overweging genomen moet worden als er beslissingen worden genomen.

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723-32.

Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1713-22.

van der Ploeg AT. The dilemma of two innovative therapies for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1786-87.

HYDROXYCHLOROQUINE IN DE REUMATOLOGIE: VAAK OVERGEDOSEERD

Rebekah Braslow en collega's concluderen uit een retrospectieve review dat reumatologen in de Verenigde Staten hydroxychloroquine vaak in een hogere dosis voorschrijven dan de dosis die in huidige richtlijnen wordt aanbevolen. Het vakblad *Ophthalmology* publiceert de resultaten.

Hydroxychloroquine maakt al langer dan vier eeuwen deel uit van het farmacotherapeutische arsenaal in westerse landen, na de ontdekking van dit medicijn als antimalariamiddel in de Peruaanse Andes. Vandaag wordt dit geneesmiddel in hoofdzaak in de reumatologie aangewend, onder meer in de behandeling van reumatoïde artritis en systeemlupus. Daarnaast blijven bijkomende en nieuwe indicaties opduiken, onder meer in de kankertherapie.

De toxiciteit van hydroxychloroquine op het niveau van de ogen is genoegzaam bekend. Dat noopt tot een nauwgezette oftalmologische follow-up voor alle patiënten onder chronische behandeling met dit middel. Bevindingen van de voorbije jaren documenteerden dosisgerelateerde retinatotoxiciteit in 20% van de patiënten na 20 jaar inname van hydroxychloroquine. Om die reden ontwikkelde de *American Academy of Ophthalmology* in 2011 richtlijnen voor de dosering en monitoring, teneinde hoogrisicopatiënten te definiëren en geschikte tests voor retinatotoxiciteit uit te werken. Een update volgde in 2016. Volgens de richtlijn uit 2011 bedraagt de aanbevolen dosis 6,5mg/kg ideaal lichaamsgewicht. De update uit 2016 schrijft 5,0mg/kg gemeten lichaamsgewicht voor.

Gezien het steeds frequenter gebruik van hydroxychloroquine binnen de reumatologische patiëntenpopulatie van de Amerikaanse *Northshore University* beslisten Rebekah Braslow en collega's om trends te analyseren in het hydroxychloroquine-voorschrijfgedrag. Concreet wilden de onderzoekers een beter zicht krijgen op de (on)trouwe implementatie door de reumatologen van de richtlijnen uit 2011 en de dosisaanpassingen die in 2016 werden gesuggereerd.

Voor deze retrospectieve review baseerden Braslow en haar team zich op de beschikbare elektronische medische dossiers in een geïntegreerd gezondheidszorgsysteem. Concreet waren de deelnemers alle reumatologische patiënten die startten met hydroxychloroquine en die gezien werden door een NorthShore-oftalmoloog tussen 2009 en 2016 (n = 554). Zowat 50% van hen startte met een initiële dosis die hoger was dan de dosis die werd aanbevolen door de 2011-richtlijn en 47% kreeg een startdosis die hoger was dan de vooropgestelde dosis door de 2016-richtlijn. De introductie van deze richtlijnen had geen duidelijk effect op de dosering van hydroxychloroquine. Een afzonderlijke analyse van alle patiënten die op het moment van de studie een onderhoudsdosis hydroxychloroquine kregen, toonde een te hoge dosering bij 297 van de 527 patiënten, volgens de richtlijn uit 2016.

Braslow concludeert dat ongeveer de helft van alle patiënten in de bestudeerde populatie een startdosis hydroxychloroquine kreeg die hoger was dan de aanbevolen maximale dosis en dat ook de onderhoudsdosis bij ongeveer de helft van de patiënten te hoog is. Deze data suggereren, nog aldus de auteurs, dat de consensusrichtlijn uit 2011 geen duidelijk effect heeft gehad op het voorschrijfgedrag van de reumatologen, en dat er weinig reden is om aan te nemen dat ook de update van de richtlijn (2016) beter zal geïmplementeerd worden, tenzij stappen worden gezet om het voorschrijfgedrag te optimaliseren.

Braslow R, Shiloach, Macsai M, et al. Adherence to hydroxychloroquine dosing guidelines by rheumatologists. *Ophthalmology* 2017;124:604-8.

LICHAAMSBEWEGING EN STERFTE

Zowel meer recreatieve als niet-recreatieve lichaamsbeweging blijken gepaard te gaan met een lager sterfterisico en minder cardiovasculaire events. En dat zowel in landen met een laag, middelmatig en hoog inkomen. Dat suggereert onderzoek door Scott Lear en collega's in *The Lancet*.

Cardiovasculaire ziekte blijft de belangrijkste doodsoorzaak wereldwijd en heeft een belangrijke economische impact. Ondanks een afname van de cardiovasculaire sterfte in landen met hoge inkomens, was er wereldwijd een

toename met 41% tussen 1990 en 2013. Dat komt vooral door een toename in landen met een laag en middelmatig inkomen. Vandaag doet 70% van de cardiovasculaire sterfte wereldwijd zich inderdaad voor in landen met een

► laag en middelmatig inkomen, waar het de belangrijkste doodsoorzaak is. Schattingen geven ook aan dat een kwart (23%) van de wereldbevolking te weinig beweegt en de Wereldgezondheidsorganisatie wil dat percentage tegen 2020 met 10% zien afnemen.

Heel wat studies in hoge-inkomenslanden hebben een significant omgekeerd verband aangetoond tussen lichaamsbeweging enerzijds en sterfte en cardiovasculaire morbiditeit anderzijds. Dezelfde gegevens uit landen met een laag en middelmatig inkomen zijn schaars en blijven beperkt tot enkele studies. Bovendien werd in studies over lichaamsactiviteit vooral gefocust op recreatieve lichaamsbeweging (die frequent is in hoge-inkomenslanden en veel minder frequent in armere landen) met minder evidentie over andere vormen van lichaamsbeweging (huishoudelijk werk, het zich verplaatsen, professionele activiteit).

Scott Lear en collega's stellen in *The Lancet* de resultaten voor van de *Prospective Urban Rural Epidemiologic (PURE)*-studie. Deze prospectieve studie, die liep in 17 landen met verschillende inkomensniveaus, ging na of lichaamsbeweging gepaard gaat met een lager sterfterisico en minder cardiovasculair lijden in landen met verschillende inkomensniveaus en of deze verbanden variëren in functie van de aard van de lichaamsbeweging. Binnen ieder land werden van inwoners tussen 35 en 70 jaar uit zowel stedelijke als landelijke regio's gegevens verzameld inzake totale lichaamsactiviteit gemeten op basis van de *International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*. Deelnemers met vooraf bestaand cardiovasculair lijden werden uitgesloten voor analyse. Sterfte en cardiovasculair lijden werden genoteerd gedurende gemiddeld 6,9 jaar follow-up. Primaire klinische uitkomsten tijdens de

follow-up waren sterfte plus belangrijk cardiovasculair lijden (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, beroerte of hartfalen), samen optredend of apart. De effecten van lichaamsbeweging op sterfte en cardiovasculair lijden werden gecorrigeerd voor sociodemografische factoren en andere risicofactoren. Tussen januari 2003 en december 2010 werden 168.916 personen geïncludeerd waarvan er 141.945 de IPAQ-vragenlijst volledig invulden. De analyses beperkten zich tot 130.843 deelnemers zonder vooraf bestaand cardiovasculair lijden.

In vergelijking met weinig lichaamsbeweging [< 600 metabole equivalenten (MET) \times minuten/week of < 150 min./week lichaamsbeweging van middelmatige intensiteit], waren matige ($600-3.000$ MET \times min. of $150-750$ min./week) en intensievere lichaamsbeweging (> 3.000 MET \times min. of > 750 min./week) geassocieerd met een stelselmatige afname in mortaliteit (*hazard ratio*: 0,80 en 0,65; $p < 0,0001$), en belangrijk cardiovasculair lijden (0,86; 0,78-0,93; $p < 0,001$). Meer fysieke inspanning ging gepaard met een afname van het cardiovasculaire risico en de cardiovasculaire sterfte, zowel in landen met een hoog, middelmatig als een laag inkomen. Bovendien stelden de onderzoekers vast dat zowel recreatieve als niet-recreatieve lichaamsbeweging dit effect toonden.

Tot slot wijzen Lear en collega's erop dat inbouwen van meer lichaamsbeweging een goedkope, eenvoudige en breed toepasbare maatregel is, die sterfte en cardiovasculair lijden kan terugdringen in de bevolking van middelbare leeftijd.

Lear SA, Hu W, Rangarajan S, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet* online publication 21 sept. 2017.

PLOTSE HARTSTILSTAND TIJDENS COMPETITIESPORT BIJ JONGEREN

De incidentie van hartstilstand bij jonge mensen tijdens deelname aan competitiesport is niet vaak te wijten aan een structurele hartziekte. Screening zal dus lang niet alle problemen van hartstilstand bij jonge mensen tijdens het sporten kunnen voorkomen. Dat besluiten Cameron Landry en collega's uit een retrospectieve studie die verscheen in *The New England Journal of Medicine*.

Plotse hartstilstand in jonge personen tijdens deelname aan competitiesport is een zeldzaam maar tragisch event. In heel wat disciplines wordt cardiale screening ingepland, uitgaande van de veronderstelling dat de meeste gevallen van plotse hartstilstand tijdens intensief sporten kunnen voorkomen worden door risicopersonen te identificeren en uit te sluiten voor competitiesport, of door in een aantal omstandigheden gepaste preventieve therapeutische maatregelen te nemen.

De gerapporteerde incidentie van plotse cardiale sterfte – plotse hartstilstand resulterend in overlijden – bij jongeren (< 35 jaar) varieert van 1,0 tot 6,4 casussen/100.000 patiëntjaren. De incidentie van plotse cardiale sterfte tijdens het sporten in de algemene populatie wordt geschat op 0,46 casussen/100.000 personenjaren.

De precieze incidentie van plotse hartstilstand onder jongeren tijdens het sporten blijft onduidelijk. Dat kan deels toegeschreven worden aan een niet-perfecte dataregistratie ►

- ▶ in vroegere studies. De meeste studies focusten op personen die niet gereanimeerd konden worden. Overlevenden werden vaak niet geïncludeerd.

Van screeningprogramma's voor sporters, ter preventie van plotse hartstilstand tijdens het sporten, wordt aangenomen dat ze risicoatleten kunnen identificeren. Toch blijft de efficaciteit van deze programma's controversieel.

Landry en collega's voerden een studie uit waarin ze alle gevallen van plotse hartstilstand tijdens sportactiviteiten, en de oorzaak ervan, in kaart probeerden te brengen in een specifieke regio van Canada. Voor deze retrospectieve studie bogen ze zich over de *Rescu Epistry cardiac arrest database*. Deze databank bevat de gegevens over gerapporteerde hartstilstanden buiten het ziekenhuis in deze regio. Bedoeling was een beter zicht te krijgen op alle hartstilstanden die zich voordeden buiten het ziekenhuis tussen 2009 en 2014 bij personen van 12-45 jaar tijdens sportbeoefening. De casussen werden beoordeeld als plotse hartstilstand (cardiale oorzaak) of als een event resulterend van een niet-cardiale oorzaak. Dit op basis van rapporten van onder meer ambulanciers, ziekenhuizen, autopsieën en van interviews met patiënten en familieleden.

Over een verloop van in totaal 18,5 miljoen personen-jaren observatie, werden 74 gevallen van plotse hartstilstand gerapporteerd tijdens sportdeelname; 16 daarvan kwamen voor tijdens competitie sport en 58 tijdens recreatieve sport. De incidentie van plotse hartstilstand tijdens competitieve sport bedroeg 0,76 casussen/100.000 atleetjaren, met 43,8% van de atleten die op het moment van ziekenhuisontslag nog in leven waren. Onder deze competitieve atleten werden twee sterfgevallen toegeschreven aan hypertrofische cardiomyopathie en geen enkel aan aritmogene rechterventrikelcardiomyopathie. Van drie gevallen van plotse hartstilstand die optraden tijdens competitief sporten menen de onderzoekers dat het risico potentieel had kunnen opgespoord worden indien de atleet voorafgaand een screening had ondergaan.

De onderzoekers besluiten dat plotse hartstilstand te wijten aan structurele hartziekte geen frequent verschijnsel is bij jongeren tijdens deelname aan competitie sport.

Landry CH, Allan KS, Connelly KA et al. Sudden cardiac arrest during participation in competitive sports. *N Engl J Med* 2017;377:1943-53.



OSTENIL® TENDON

Voor de behandeling van pijn en beperkte bewegingsvrijheid bij peesaandoeningen.

De behandeling wordt tweemaal met een wekelijkse interval uitgevoerd.

OSTENIL® TENDON: 2% hyaluronzuur en mannitol.



OSTENIL® TENDON is een medisch hulpmiddel. OSTENIL® TENDON is zonder voorschrift verkrijgbaar in de apotheek: CNK-Code: 2907-293.

 **TRB CHEMEDICA**

Fabrikant:
TRB CHEMEDICA AG · Postbus 1129 · 85529 Haar/München, Duitsland
info@trbchemedica.be · www.trbchemedica.be

Gebruik van Otezla® bij psoriasis arthritis: ervaring, uitdagingen en opportuniteiten

Zo klonk de titel van de voordracht van prof. Rik Lories (KU Leuven) tijdens een wetenschappelijke bijeenkomst georganiseerd door Celgene.

Een patiënt met psoriasis arthritis behandelen, betekent rekening houden met de vele aspecten van zijn aandoening. Dit betreft uiteraard de huid- en gewrichtsletsels, maar ook de vele manifestaties van het metabool syndroom, in het bijzonder obesitas en glycemieafwijkingen. De cardiovasculaire morbi-mortaliteit is een ander facet van de aandoening en lijkt niet uitsluitend gerelateerd te zijn aan de metabole afwijkingen. Tenslotte werden meer recent ook neuropsychische afwijkingen – vooral depressie en zelfmoordneigingen – aangetoond, waarvan de oorsprong, primair (inherent onderdeel van de ziekte) of secundair (weerslag van de ziekte), omstreden blijft. Het is dus een echte uitdaging om de vele facetten en ernstgraden van de mogelijke letsels efficiënt en duurzaam te behandelen.

Uiteenlopende klinische manifestaties¹

Wat de gewrichten betreft, kan het gaan om:

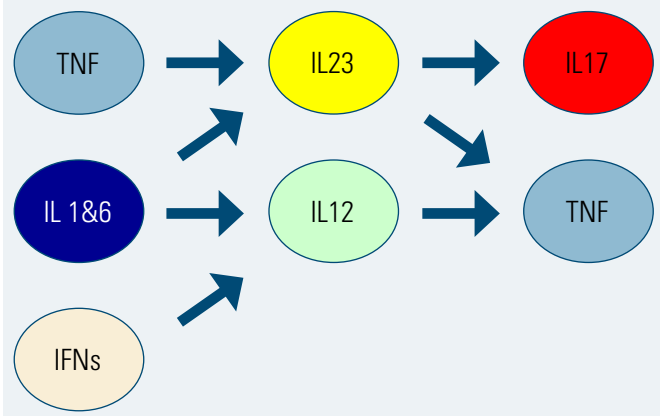
- een aantasting van meerdere of slechts enkele perifere gewrichten;
- een aantasting beperkt tot de proximale en/of distale interfalangeale gewrichten van handen of voeten, vaak vergezeld van nagelletsels;
- een axiale aantasting die aanvankelijk doet denken aan spondylarthritis;
- een aantasting van de peesstructuren, geïsoleerd (enthesitis) of gecombineerd met gewrichtsletsels van vingers/tenen (dactylitis), die vaak nog meer invaliderend is dan de eigenlijke gewrichtsaandoening.

Deze verschillende manifestaties kunnen gelijktijdig voorkomen bij eenzelfde patiënt.

Een zekere biologische eenvoud

De positieve kant van deze klinische diversiteit is dat de verschillende aantastingen afhankelijk zijn van een beperkt aantal cytokines waartegen we doeltreffende wapens hebben (anti-TNF, anti-IL-12/23 en anti-IL-17). In de activeringscascade van verschillende cytokines lijken IL-23 en IL-12 een sleutelrol te spelen omdat ze, rechtstreeks of onder invloed van TNF, IL-1 en IL-6 alsook interferons, vooral leiden tot de aanmaak van TNF en IL-17, waarvan de betrokkenheid bij de huidletsels en de axiale of perifere gewrichtsletsels duidelijk werd aangetoond² (Figuur 1).

Figuur 1: In de activeringscascade van verschillende cytokines lijken IL-23 en IL-12 een sleutelrol te spelen.

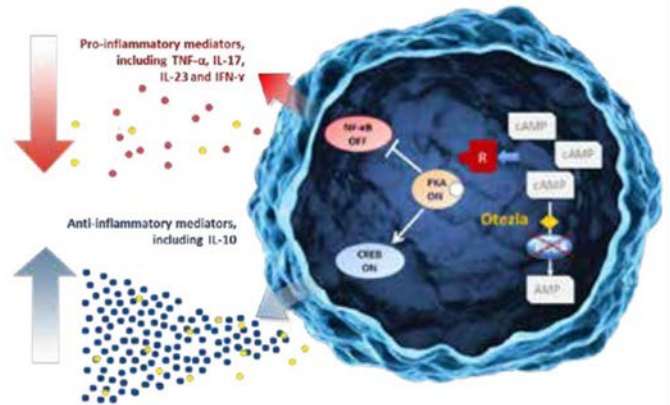


Focus op Otezla®

Otezla® is een remmer van fosfodiësterase type 4, een enzym dat de productie van verschillende inflammatoire mediators door de immuuncellen moduleert (**Figuur 2**). Dit enzym verhoogt de afgifte van pro-inflammatoire componenten zoals TNF- α , IL-17, IL-23 en IFN- γ en vermindert de afgifte van anti-inflammatoire mediators zoals IL-10 en TGF- β . Door dit enzym te remmen, helpt Otezla® de ontsteking te verlagen door de pro-inflammatoire mediators te verminderen en tegelijk de ontstekingsremmende cytokines, zoals IL-10^{3,4}, te verhogen.

In tegenstelling tot de monoklonale antilichamen (biologische behandelingen) die de pro-inflammatoire mediators neutraliseren op het niveau van de effectorproteïnen, moduleert Otezla® de productie van deze mediators op het niveau van de expressie van *messenger*-RNA. Dit verschillend werkingsmechanisme zou een rol kunnen spelen in de gunstige werking van Otezla®, zowel op de huidletsels als op de gewrichtsletsels⁴.

Figuur 2: Otezla® PDE4-remmer^{3,4}.

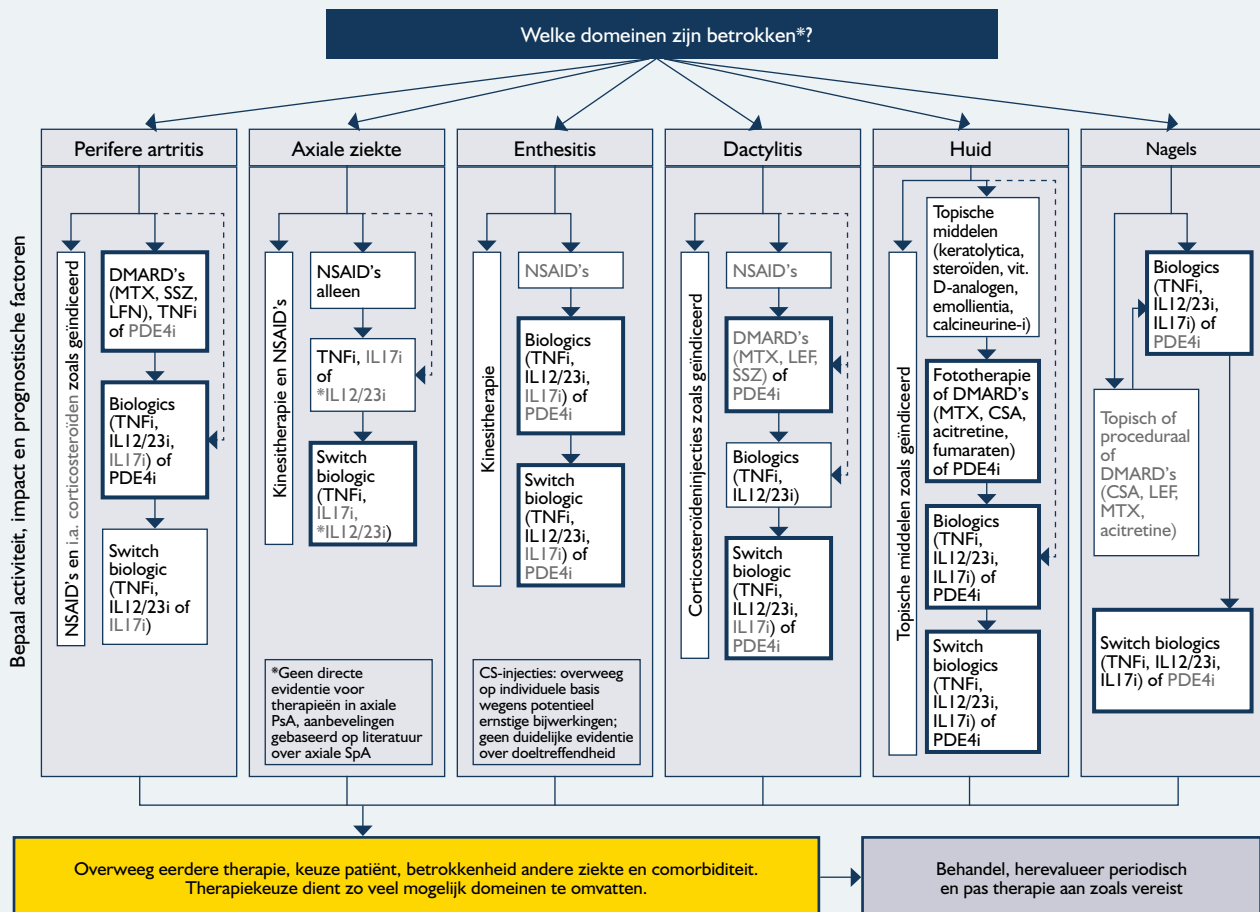


Vaak complexe richtlijnen

De huidige richtlijnen houden min of meer duidelijk rekening met de uiteenlopende klinische manifestaties van psoriasis arthritis

en de mogelijke behandelingsopties. De GRAPPA-richtlijnen zijn wellicht het meest toegankelijk voor artsen omdat ze, door zich te baseren op de belangrijkste mogelijke letsels, zeer overzichtelijk zijn en toelaten om de patiënt snel de behandeling voor te stellen die het best is aangepast aan zijn toestand (**Figuur 3**).

Figuur 3: De GRAPPA-richtlijnen zijn gebaseerd op de typische ziektemanifestaties van PsA⁵.



* In de lichtgrijze tekst worden voorwaardelijke aanbevelingen beschreven voor medicijnen die nog geen reglementaire goedkeuring hebben, of waarvan de aanbevelingen enkel op abstracts zijn gebaseerd.

De benadering die gevolgd wordt door de EULAR, is moeilijker toegankelijk voor de arts omdat het gevolgde parcours minder intuïtief is, voornamelijk gebaseerd op een initiële diagnose en daarna op aanbevelingen om de behandeling geleidelijk aan te passen. Hoe logisch ze ook is, deze stapsgewijze benadering vertraagt wellicht het moment waarop de patiënt de behandeling zal krijgen die het best aangepast is aan zijn specifiek geval.

Drie klinische casussen

Om een beeld te geven van de diversiteit van de klinische manifestaties van psoriasis arthritis en om het belang van een correct voorschrift van Otezla® te illustreren, werden drie zorgvuldig gekozen klinische casussen voorgesteld.

- De eerste betreft een collega met cutane psoriasis die gewrichtspijn ontwikkelde. Ze raadpleegde een reumatoloog en er werden achtereenvolgens verschillende behandelingen uitgetoetst (NSAID's, corticoiden, glucosamine), zonder blijvend succes en met progressief functieverlies. Vervolgens werd een behandeling met methotrexaat ingesteld, ook zonder veel succes. Het verschijnen van erosies op de vingers bevestigde de diagnose van psoriasis arthritis die werd gesuggereerd. Na de verplichte test met methotrexaat die vereist is door de gezondheidsautoriteiten, kreeg de patiënte Otezla®; de huidletsels reageerden binnen de 3 weken en de gewrichtsletsels binnen de 4 weken, ten koste van lichte misselijkheid die geleidelijk afnam. De patiënte wordt nu sinds 12 maanden behandeld.
- De tweede casus verwees naar een bejaarde dame bij wie achtereenvolgens de diagnose van seronegatieve reumatoïde arthritis en psoriasis arthritis werd overwogen en die, in de loop van de tijd, nagenoeg alle behandelingen had uitgetoetst (sulfasalazine, leflunomide, methotrexaat, corticoiden, etanercept, adalimumab). Ze kreeg alleen nog methotrexaat en laag gedoseerde corticoiden wegens de aanwezigheid van multipale comorbiditeit, waaronder chronische infectieuze rhinosinusitis die leidde tot stopzetting van de anti-TNF en osteoporose behandeld met een bisfosfonaat, dat leidde tot osteonecrose van de kaak met vorming van een fistel die infecteerde, telkens als men de dosissen van methotrexaat verhoogde om een inflammatoire opstoot tegen te gaan. Zodra het op de markt was, werd Otezla® voorgesteld aan deze patiënte bij wie de behandeling duidelijk suboptimaal was. Dit bleek succesvol want de fistel sloot en de herhaalde acute opstoten van sinusitis verdwenen. Tegelijk was de activiteit van haar ziekte ter hoogte van haar huid en gewrichten beter gecontroleerd en men noteerde een reductie van de inflammatie, wat bleek uit een duidelijke daling van de CRP.
- De laatste klinische casus is deze van een man die klaagde van pijn in de achillespees en dactylitis van de tenen die elke sportactiviteit verhinderde, wat deze ex-atleet erg stoorde. Ook hier werden verschillende behandelingen (NSAID's, sulfasalazine) uitgetoetst zonder succes en bovendien was de patiënt intolerant voor methotrexaat. Het instellen van Otezla® loste het probleem van de enthesitis binnen de

6 weken op en verminderde tegelijk sterk (maar nog niet volledig) de dactylitis. Dankzij het verdwijnen van de pijn in zijn voeten kon de patiënt, tot zijn grote tevredenheid, zijn sportactiviteiten hernemen.

Deze drie casussen mogen niet verdoezelen dat de behandeling niet steeds succesvol is, zoals blijkt uit de soms wisselende resultaten bij de axiale vormen.

CASUS 1 – Late diagnose

- Antecedenten van cutane psoriasis en gewrichtspijn
- Voorafgaande behandelingen: NSAID's, corticoiden, glucosamine
- Aanhoudende pijn en verschijnen van erosies op de vingers
- Bevestiging van de diagnose van psoriasis arthritis
- Opstarten van methotrexaat, zonder succes
- Opstarten van Otezla®

CASUS 2 – Een gecompliceerde casus

- Bejaarde dame
- Multipale comorbiditeit
- Recidiverende chronische sinusitis
- Fistel in de mond met osteonecrose van de kaak
- Voorafgaande behandelingen: sulfasalazine, leflunomide, methotrexaat, corticoiden, etanercept, adalimumab
- Opstarten van Otezla®

CASUS 3 – Sportletsels die geen sportletsels zijn

- Ex-atleet
- Antecedenten van herhaaldelijke letsels
- Pijn aan de achillespees + dactylitis van de tenen
- Voorafgaande behandelingen: NSAID's, sulfasalazine
- Opstarten van Otezla®

Tot slot

De vele vragen, bedenkingen en opmerkingen die volgden op de voordracht, getuigen van de uiteenlopende klinische manifestaties die voorkomen in de klinische praktijk en de moeilijkheid om een behandeling te kiezen die tegelijk snel, efficiënt en duurzaam is. Om hun patiënten te helpen, verkiezen sommigen de specificiteit van biologische behandelingen, terwijl anderen de voorkeur geven aan het bredere spectrum van immunomodulatie. Er bestaat geen typisch patiëntenprofiel dat meer geneigd is om positief te reageren op Otezla®, hoewel enthesitis en dactylitis de preferentiële indicaties lijken te zijn.

Uit de commentaren bleek in elk geval duidelijk dat Otezla® vaak een middel kan zijn om de overgang naar biologische behandelingen – een fase die terecht beschouwd wordt als een 'point of no return' – op een efficiënte, veilige en duurzame wijze uit te stellen.

Referenties

1. Moll & Wright. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3(1):55-78.
2. Iwasaki & Medzhitov. *Nature Immunology* 2015;16:343-53.
3. Samenvatting van de productkenmerken OTEZLA® - www.e-compendium.be.
4. Schafer P, et al. *Biochemical Pharmacology* 2012;83:1583-90.
5. Coates LC, et al. *Arthritis Rheumatol* 2016. doi: 10.1002/art.39573.

Publieksprijs (BTW incl.):
Otezla 10, 20, 30 mg 27 tab.:
Otezla 30mg 56 tab:

386,18€
791,29€

Otezla[®]
(apremilast) 30mg
tablets

- ◆ **Uniek werkingsmechanisme:** enige orale PDE4 remmer die een netwerk van pro- en anti- inflammatoire cytokines moduleert^{1,2}
- ◆ **Behouden doeltreffendheid in de verschillende deelaspecten van PsA:** enthesitis, dactylitis, huid, nagels, ...¹⁻⁷
- ◆ **Gunstig veiligheidsprofiel:** geen verhoogd risico op ernstige infecties of maligniteiten*^{1,2,8,9}
- ◆ **Oraal en eenvoudig te gebruiken:** geen labocontrole noch tuberculose screening^{1,2}



AL MEER
DAN 220.000
PATIËNTEN
BEHANDELD*

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 van de SPK voor het rapporteren van bijwerkingen. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Otezla 10 mg filmomhulde tabletten, Otezla 20 mg filmomhulde tabletten, Otezla 30 mg filmomhulde tabletten, KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING: Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg apremilast. Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg apremilast. Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg apremilast. Hulpstof(fen) met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 57 mg lactose (als lactosemonohydraat). Elke filmomhulde tablet bevat 114 mg lactose (als lactosemonohydraat). Elke filmomhulde tablet bevat 171 mg lactose (als lactosemonohydraat). Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1 van de SPK. FARMACEUTISCHE VORM: Filmomhulde tablet (tablet), Roze, diamantvormige filmomhulde tablet van 10 mg met een lengte van 8 mm, met op de ene zijde "APR" en op de andere zijde "10" gegraveerd. Bruine, diamantvormige filmomhulde tablet van 20 mg met een lengte van 10 mm, met op de ene zijde "APR" en op de andere zijde "20" gegraveerd. Beige, diamantvormige filmomhulde tablet van 30 mg met een lengte van 12 mm, met op de ene zijde "APR" en op de andere zijde "30" gegraveerd. KLINISCHE GEGEVENS: Therapeutische indicaties: Arthritis psoriatica; Otezla, alleen of in combinatie met DMARD's (disease-modifying antirheumatic drugs), is geïndiceerd voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica (PsA) bij volwassen patiënten die een onvoldoende respons hebben vertoond op of intolerant waren voor een eerdere DMARD-therapie (zie rubriek 5.1 van de SPK). Psoriasis: Otezla is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque-psoriasis bij volwassen patiënten die geen respons hebben vertoond op of die intolerant zijn voor een andere systemische behandeling, zoals cyclosporine, methotrexaat of PUVA (psoralen en ultraviolet-A-licht). Dosering en wijze van toediening: De behandeling met Otezla moet ingesteld worden door een arts met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van psoriasis of psoriatische artritis. Dosering: De aanbevolen dosis apremilast is 30 mg tweemaal daags oraal ingenomen, 's ochtends en 's avonds met een tussentijd van ongeveer 12 uur, zonder voedselrestricties. Een schema voor initiële titratie, zoals weergegeven in tabel 1, is vereist. Na initiële titratie is heritratie niet noodzakelijk. Tabel 1: Schema voor dosistitratie: Dag 1 VM 10 mg, Dag 2 VM 10 mg NM 10 mg, Dag 3 VM 10 mg NM 20 mg, Dag 4 VM 20 mg NM 20 mg, Dag 5 VM 20 mg NM 30 mg, Dag 6 & daarna VM 30 mg NM 30 mg. Als de patiënt een dosis is vergeten, moet de volgende dosis zo snel mogelijk worden ingenomen. Als het bijna tijd is voor de volgende dosis, mag de vergeten dosis niet worden ingenomen en moet de volgende dosis op het normale tijdstip worden ingenomen. Tijdens de beslissende onderzoeken werd de grootste verbetering in de eerste 24 weken van de behandeling waargenomen. Als een patiënt na 24 weken geen teken van therapeutisch voordeel vertoont, moet de behandeling opnieuw beoordeeld worden. De respons van de patiënt op de behandeling moet op regelmatige basis geëvalueerd worden. Er is geen klinische ervaring na 52 weken (zie rubriek 5.1 van de SPK).

Speciale populaties: Oudere patiënten: Voor deze patiëntenpopulatie is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 4.8 en 5.2 van de SPK). Patiënten met een verminderde nierfunctie: Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een licht en matig verminderde nierfunctie. De dosis Otezla moet verlaagd worden tot 30 mg eenmaal daags bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring van minder dan 30 ml per minuut, bepaald op basis van de Cockcroft-Gaultformule). Voor initiële dosistitratie in deze groep wordt aanbevolen om apremilast enkel voor de middag (VM) in tabel 1 te titreren en de namiddagdosissen (NM) over te slaan (zie rubriek 5.2 van de SPK). Patiënten met een verminderde leverfunctie: Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2 van de SPK). Pediatriche patiënten: De veiligheid en werkzaamheid van apremilast bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Wijze van toediening: Otezla is bestemd voor oraal gebruik. De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 van de SPK vermelde hulpstoffen. Zwangerschap (zie rubriek 4.6 van de SPK). Bijwerkingen: Samenvatting van het veiligheidsprofiel: De meest gemelde bijwerkingen in klinisch fase III-onderzoek waren maag-darmstelselaandoeningen waaronder diarree (15,7%) en misselijkheid (13,9%). Deze bijwerkingen op het maag-darmstelsel waren voornamelijk van lichte tot matige ernst, waarbij 0,3% van de diarree en 0,3% van de misselijkheid als ernstig werd gemeld. Deze bijwerkingen traden gewoonlijk in de eerste 2 weken van de behandeling op en verdwenen meestal binnen de 4 weken. De andere meest gemelde bijwerkingen waren onder meer bovenstelselweginfecties (8,4%), hoofdpijn (7,9%) en spanningshoofdpijn (7,2%). De meeste bijwerkingen werden over het algemeen als licht of matig van ernst beschouwd. De meest voorkomende bijwerkingen die tot stopzetting tijdens de eerste 16 weken van de behandeling leidden, waren diarree (1,7%) en misselijkheid (1,5%). De totale incidentie van ernstige bijwerkingen was laag en wees niet op aantasting van een specifiek orgaansysteem. In klinisch onderzoek met apremilast werden soms overgevoeligheidsreacties waargenomen (zie rubriek 4.3). Lijst van bijwerkingen in tabelvorm. De bijwerkingen die waargenomen werden bij patiënten die met apremilast behandeld waren, worden hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie per bijwerking. Binnen iedere systeem/orgaanklasse een frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen werden vastgesteld op basis van gegevens afkomstig van het klinisch ontwikkelingsprogramma voor apremilast. De frequenties van de bijwerkingen zijn de frequenties die gerapporteerd werden in de apremilastgroepen van de vier fase III-onderzoeken bij PsA (n=1945) of de twee fase III-onderzoeken bij PSOR (n=1184) (hoogste frequentie van elke datapool wordt weergegeven in tabel 2). De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000). Tabel 2. Samenvatting van de bijwerkingen bij psoriatische artritis (PsA) en/of psoriasis (PSOR): Infecties en parasitaire aandoeningen: Vaak: Bronchitis, Bovenstelselweginfectie, Nasofaryngitis*. Immuunsysteemstoornissen: Soms: Overgevoeligheid. Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Vaak: Verminderde eetlust*. Psychische stoornissen: Vaak: Slapeloosheid, Depressie Soms: Zelfmoordgedachten en -gedrag# Zenustwistelaandoeningen: Vaak: Migraine*, Spanningshoofdpijn*, Hoofdpijn*. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumstoornissen: Vaak: Hoesten, Maag-darmstelselaandoeningen: Zeer vaak: Diarree*, Misselijkheid*. Vaak: Braken*, Dyspepsie, Frequente steelgang, Bovenbuikpijn*, Gastro-oesofageale refluxziekte. Soms: Gastro-intestinale bloeding, Huid- en onderhuidsaandoeningen: Soms: Huiduitslag, Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen: Vaak: Ruggijn*. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Vaak: Vermoeidheid. Onderzoeken: Soms: Gewichtsvermindering. *Ten minste één van deze bijwerkingen werd als ernstig gemeld. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: # In klinische onderzoeken en bij ervaringen na het in de handel brengen, werden er soms gevallen gemeld van zelfmoordgedachten en -gedrag en na het in de handel brengen werd er geslaagde zelfmoord gemeld. Patiënten en zorgverleners dienen te worden geïnstrueerd om de voorschrijver te informeren over eventuele zelfmoordgedachten (zie ook rubriek 4.4). Gewichtsverlies: Het gewicht van de patiënten werd regelmatig gemeten tijdens de klinische onderzoeken. Het gemiddelde gewichtsverlies dat werd waargenomen bij patiënten die tot 52 weken met apremilast werden behandeld, bedroeg 1,99 kg. In totaal werd bij 14,3% van de patiënten die apremilast kregen een gewichtsverlies van 5-10% waargenomen, terwijl bij 5,7% van de patiënten die apremilast kregen een gewichtsverlies van meer dan 10% werd waargenomen. Geen van deze patiënten ondervond manifeste klinische gevolgen van dit gewichtsverlies. In totaal werd bij 0,1% van de patiënten die apremilast kregen de behandeling stopgezet omwille van verlaagd gewicht als bijwerking. Zie de aanvullende waarschuwing in rubriek 4.4 voor patiënten met ondergewicht aan het begin van de behandeling. Speciale populaties: Oudere patiënten: In de klinische onderzoeken werden geen algemene verschillen waargenomen in het veiligheidsprofiel van oudere patiënten >65 jaar en jongere volwassen patiënten <65 jaar. Patiënten met een verminderde leverfunctie: De veiligheid van apremilast werd niet onderzocht bij patiënten met PsA of PSOR met een verminderde leverfunctie. Patiënten met een verminderde nierfunctie: In de klinische onderzoeken naar PsA of PSOR was het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie vergelijkbaar met dat van patiënten met een normale nierfunctie. In de klinische onderzoeken werd de veiligheid van apremilast niet onderzocht bij patiënten met PsA of PSOR die een matig of ernstig verminderde nierfunctie hebben. Melding van vermoedelijke bijwerkingen: Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplain, 40/40, B-1060 Brussel. Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN: Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Verenigd Koninkrijk. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN: EU/1/14/981/001-003. AFLEVERINGSWIJZE: Geneesmiddel op medisch voorschrift: DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST: 08/12/2016. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. Samenvatting van de productkenmerken OTEZLA® (www.e-compendium.be); 2. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report for Apremilast. November 20, 2014; 3. Schafer PH, et al. Cell Signal. 2014;26(9):2016-2029; 4. Leibold MG, et al. J Am Acad Dermatol. 2014;70(5):871-881; 5. Kavanaugh A, et al. Presented at: the 2015 ACR/ARHP Annual Meeting; November 7-11, 2015; San Francisco, CA. Abstract 2843; 6. Papp K, et al. Presented at: the 2015 ACR/ARHP Annual Meeting; November 7-11, 2015; San Francisco, CA. Abstract 2889; 7. Gladman D, et al. Presented at: the 2015 EULAR Annual Meeting, 10-13 June 2015, Rome, Italy (oral presentation); 8. Mease PJ et al. Presented at: the Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2014, June 11-14, 2014; Paris, France. Abstract SATO408; 9. E. D. Deeks. Drugs DOI 10.1007/s40265-015-0439-1

* Waargenomen in klinische studies; PsA: Arthritis psoriatica; PDE4 : fosfodi-esterase-4.

**Totaal aantal patiënten die wereldwijd behandeld zijn met Otezla sinds het op de markt brengen in april 2014, met uitzondering van patiënten in klinische studies.

SPONTAAN SPINAAL EPIDURAAL HEMATOOM BIJ ACUTE RUGPIJN

Aliaksandr Anisau¹, Filip M. Vanhoenacker^{1,2,3}, Johan Vangeneugden⁴

1. Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, UGent

2. Dienst Radiologie, AZ Sint-Maarten, Duffel-Mechelen

3. Dienst Radiologie, UZ Antwerpen

4. Dienst Neurochirurgie, AZ Sint-Maarten, Duffel-Mechelen

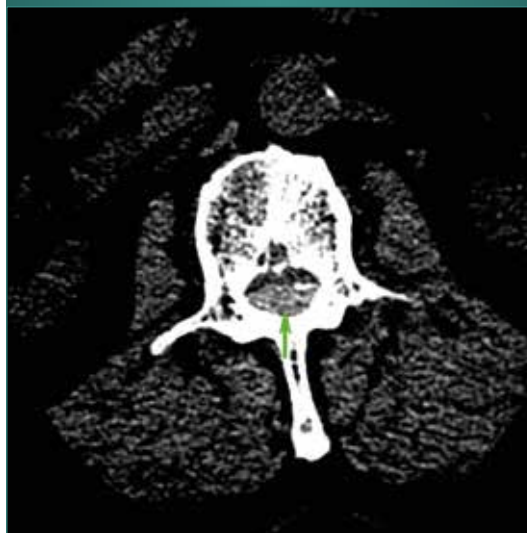
Een bejaarde man consulteert wegens plots opgetreden hevige rugpijn en paresthesiën in de onderste ledematen. Computertomografie (CT) en beeldvorming met magnetische resonantie (MR) tonen een spinaal epiduraal letsel dat aanvankelijk beschouwd werd als een meningioom. Noch het klinische verloop, noch het patroon van contrastaanvulling op MRI was suggestief voor een meningioom. Na zorgvuldige herevaluatie werd de diagnose van een spontaan spinaal epiduraal hematoom gesteld. Een controle-MR-scan tien weken later toonde volledige resolutie van het letsel.

KLINISCHE GESCHIEDENIS

Een 75-jarige man presenteert met plots opgetreden, zeer hevige pijn in de lendenstreek gevolgd door paresthesiën in de onderste ledematen. Er was geen voorafgaand trauma. De CT-scan van de lumbale wervelkolom toonde een spoelvormige hyperdense structuur in de achterste epidurale ruimte op het niveau L2 (**Figuur 1a en 1b**). Aanvullend MR-onderzoek drie dagen later bevestigde het letsel in de achterste epidurale ruimte met compressie van de duraalzak. Op de T2-gewogen beelden was het letsel heterogeen van signaal, met een overwegend hypo-intens signaal (**Figuur 2a en 2b**). Op de T1-gewogen beelden met vetonderdrukking is het letsel eveneens heterogeen met zones van hyper- tot hypo-intens signaal (**Figuur 2c, 2d en 2e**). Na toediening van intraveneus gadoliniumcontrast vertoonde het letsel geen contrastaanvulling (**Figuur 2d en 2e**). Initieel werd de diagnose voorgesteld van een spinaal epiduraal meningioom. Wegens stabilisatie van de symptomen en afwezigheid van

progressieve neurologische symptomen werd er afgezien van een invasieve ingreep. Een MR-controleonderzoek 10 weken later toonde volledige resolutie van het letsel (**Figuur 3a en 3b**). De diagnose van een spontaan spinaal epiduraal hematoom (SSEH) werd gesteld op basis van analyse van de signaalkarakteristieken van het letsel, het contrastaanvullingspatroon en klinische evolutie.

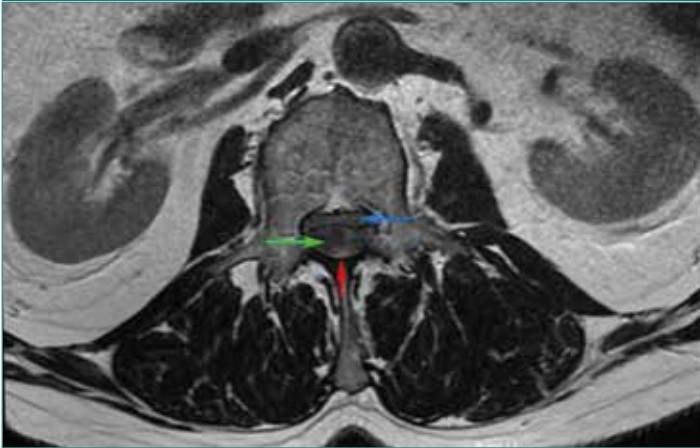
Figuur 1a: CT (zonder contrast) van de lumbale wervelkolom, wekedelenvenster, axiale snede op niveau L2. Groene pijl: spontaan hyperdens letsel in het spinale kanaal, dorsaal van de duraalzak.



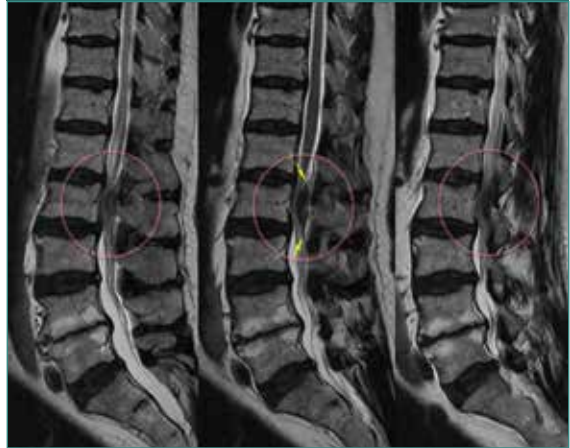
Figuur 1b: CT (zonder contrast) van de lumbale wervelkolom, wekedelenvenster, sagittale snede. Groene pijl: hyperdens letsel dorsaal in de achterste epidurale ruimte op niveau L2.



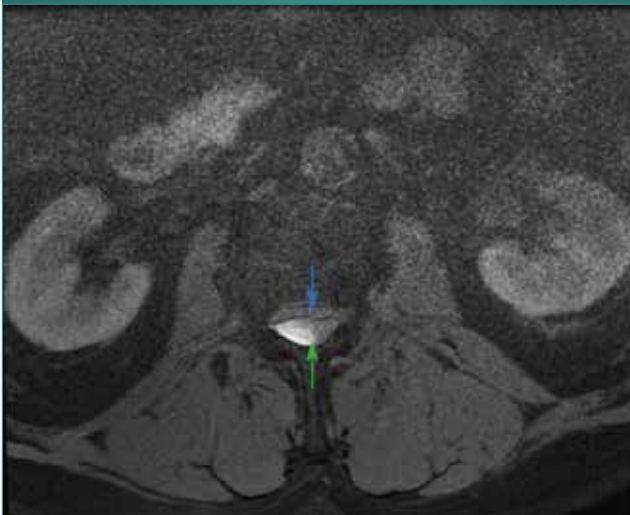
Figuur 2a: MRI van de lumbale wervelkolom, axiale T2-gewogen snede op niveau L2. Groene pijl: het hematoom bevat voornamelijk T2-hypo-intense componenten (interpretatie signaalkarakteristieken van het hematoom: zie tabel 2). Blauwe pijl: de duraalzak met de inliggende cauda equina is gecompriëerd en naar ventraal verplaatst. Rode pijl: het epidurale vet is niet zichtbaar op het niveau van het hematoom (interpretatie: zie tabel 3).



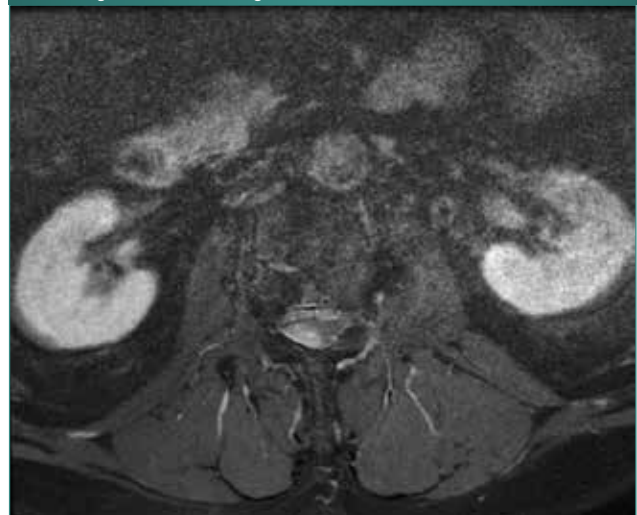
Figuur 2b: MRI van de lumbale wervelkolom, T2-gewogen opname, drie aanliggende sagittale beelden. Rode cirkel: het spoelvormige, overwegend T2-hypo-intens spinale epidurale hematoom dorsaal van de duraalzak. Gele pijlen: craniale en caudale durale uitlopers van het hematoom die het 'durale-staart-teken' van een meningioom nabootsen (interpretatie: zie tabel 3).



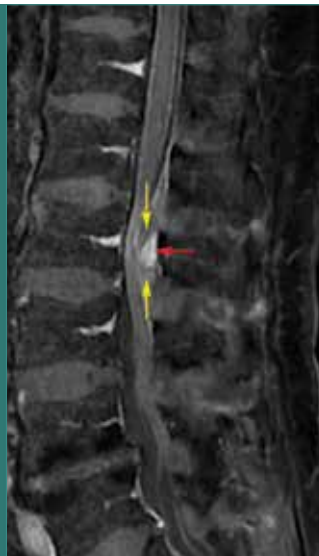
Figuur 2c: MRI van de lumbale wervelkolom, axiaal T1-gewogen snede met vetonderdrukking op niveau L2. Groene pijl: het hematoom bevat zowel T1-hypo-intense als T1-hyperintense componenten. Blauwe pijl: duraalzak.



Figuur 2d: MRI van de lumbale wervelkolom, axiale T1-gewogen opname met vetonderdrukking na intraveneuze injectie van gadoliniumcontrast op niveau L2. Het letsel vertoont geen contrastaanfleuriging na toediening van intraveneus gadolinium.



Figuur 2e: MRI van de lumbale wervelkolom, sagittaal T1-gewogen opname met vetonderdrukking. Rode pijl: T1-hyperintense component van het hematoom. Gele pijlen: T1-hypo-intense componenten van het hematoom. Er is geen duidelijke contrastaanfleuriging na toediening van intraveneus gadoliniumcontrast.



DISCUSSIE

DEFINITIE EN EPIDEMIOLOGIE

SSEH is een zeldzaam letsel met een jaarlijkse incidentie van 1/1.000.000. Het vertegenwoordigt minder dan 1% van alle spinale ruimte-innemende processen (1, 3). De meeste SSEH's treden op tussen 50-80 jaar (1). Een SSEH kan overal in het spinale kanaal optreden, maar de voorkeurslokalisaties zijn de cervicothoracale en de thoracolumbale juncties bij volwassenen en de cervicothoracale junctie bij kinderen. Meestal is het hematoom beperkt tot 2 tot 3 wervelniveaus, maar het kan zich ook over heel het spinale kanaal uitstrekken (4).

KLINISCH BEELD

Het typisch klinische beeld omvat plotse hevige rug- of nekpijn, meestal gevolgd door neurologische

uitvalsverschijnselen door compressie van de inhoud van het spinale kanaal. Meest voorkomende symptomen zijn parese, sensibele stoornissen, paresthesieën, pathologische reflexen en urinaire en fecale incontinentie/retentie. De snelheid van het optreden van neurologische verschijnselen na het ontstaan van pijn kan echter variëren tussen enkele minuten tot meerdere dagen (1, 2, 5).

PATHOGENESE

De pathogenese van SSEH staat nog ter discussie. De in de literatuur beschreven geassocieerde aandoeningen en potentiële uitlokkende factoren zijn samengevat in **tabel 1**. Een SSEH ontstaat waarschijnlijk door bloeding in de achterste epidurale veneuze plexus. Een arteriële of multifactoriële (veneus-arterieel) oorsprong is minder waarschijnlijk (1-4).

BEELDVORMING

CT-scan zonder contrast toont een hyperdens letsel indien het om acuut of subacuut bloed gaat. MRI is echter de voorkeursteknik om de weer-slag van het letsel op de inhoud van het spinale kanaal te beoordelen. De signaalkarakteristieken van een SSEH op een MR-beeld variëren in functie van de ouderdom van het letsel en in functie van de oxygenatie. Binnen de 24 uur na het ontstaan is het hematoom iso-intens op T1-gewogen beelden en hyperintens op T2-gewogen beelden. Na 24 uur zal het evolueren naar een hyperintens signaal op T1-gewogen beelden en hypo-intens signaal op T2-gewogen beelden (1, 7). Bij onze patiënt werd het MR-onderzoek drie dagen na het begin van de symptomen uitgevoerd, wat overeenkomt met acute tot subacute fase van een bloeding. De verschillende stadia van een hematoom, de onderliggende biochemische status en de ermee overeenkomende MR-signaalkarakteristieken zijn weergegeven in **tabel 2**.

Na intraveneus toedienen van gadoliniumcontrast kan een spinaal epiduraal hematoom soms aankleuren. In het geval dat er nog actieve bloeding is, zal het hematoom centraal aankleuren. Perifere aankleuring is vaak het gevolg van reactieve hyperemie en verdikking

van de dura mater (4). Spinale angiografie heeft geen rol in de detectie van een SSEH, maar kan nuttig zijn indien er een onderliggende AV-malformatie wordt vermoed (3, 4). Het SSEH bij onze patiënt vertoonde craniale en caudale durale uitlopers, die een 'durale-staartteken' nabootsten op sagittale beelden (**Figuur 2b**), zoals gezien wordt bij een meningioom.

DIFFERENTIAALDIAGNOSE

De belangrijkste differentiaaldiagnosen zijn weergegeven in **tabel 3**, samen met de overeenkomende klinische en radiologische kenmerken.

PROGNOSE

De twee belangrijkste prognostische factoren zijn de ernst van de neurologische uitvalsverschijnselen preoperatief en het tijdsinterval tussen het begin van de symptomen en de chirurgische interventie (4).

Tabel 1: Geassocieerde aandoeningen en potentiële uitlokkende factoren beschreven in de literatuur.

Geassocieerd	Uitlokkend
AV-malformatie	Trombolysie
Verhoogde bloedingsneiging (coagulopathie, hemofilie, leukemie, gebruik van anticoagulantia)	Partus
	Spinale interventies (heelkunde, lumbale punctie, epidurale anesthesie)
Hypertensie	Bruuske nekbeweging, hoesten, niezen, persen
Atherosclerose	
Neoplasie	
Hemangioom	
Cocaïnegebruik	
Spondylitis ankylosans	
Reumatoïde artritis	
Spinale ziekte van Paget	
Zwangerschap	

Tabel 2: De verschillende stadia van een hematoom, de onderliggende biochemische status en de ermee overeenkomende MR-signaalkarakteristieken.

Stadium	Bloedpigment	MRI
Hyperacuut (< 12 uur)	Oxyhemoglobine	T1: iso-intens T2: hyperintens
Acuut (1-3 dagen)	Deoxyhemoglobine	T1: hypo-intens T2: hypo-intens
Vroeg subacuut (3-7 dagen)	Intracellulair methemoglobine	T1: hyperintens T2: hypo-intens
Laat subacuut (7-14 dagen)	Extracellulair methemoglobine	T1: hyperintens T2: hyperintens
Chronisch (> 14 dagen)	Hemosiderine	T1: hypo-intens T2: hypo-intens

Tabel 3: De belangrijkste differentiaaldiagnosen.

Differentiaaldiagnose	Beeldvorming	Klinisch beeld
Spinaal subduraal hematoom	Epiduraal vetweefsel meestal zichtbaar op het niveau van het letsel	- Zeldzamer dan (S)SEH - Snellere klinische evolutie
Meningioom	- T1: iso-intens - T2: iso- tot licht hyperintens - Gadoliniumcontrast: homogene, snelle contrastaankeuring - Durale-staartteken - Zelden zuiver epiduraal, meestal subduraal met al dan niet een epidurale component	- Chronische, progressief toenemende klachten - Acuu ontstaan van symptomen onwaarschijnlijk
Spinaal epiduraal abces	Phlegmoneus stadium: - T1: iso- tot licht hyperintens - T2: iso- tot licht hyperintens - Gadoliniumcontrast: homogene contrastaankeuring Afgekapselde etter (abcescollectie): - T1: hypo-intens - T2: hyperintens - Gadoliniumcontrast: perifere contrastaankeuring	- Koorts, malaise - Vaak concomitant septische discitis of osteomyelitis - Vaak recente spinale manipulatie in de voorgeschiedenis
Andere spinale (epidurale) massa's: hemangioom, schwannoom, metastase,...		

BEHANDELING

De gouden standaard is decompressie door middel van laminectomie binnen 12-48 uur (1-4). In het geval van een onderliggende AV-malformatie is embolisatie aangewezen (3). Een conservatieve aanpak is te verdedigen in geval van stabilisatie van het klinische beeld, mits een strikte opvolging van de klinische evolutie vanwege het risico op recidief van de bloeding (1-5).

CONCLUSIE

Een SSEH is een zeldzame oorzaak van plotse rugpijn. Zorgvuldige analyse van de lokalisatie van het letsel, signaalkarakteristieken en contrastaankeuringspatroon op MRI van de wervelkolom en een correcte interpretatie van de klinische context zijn essentieel om de juiste diagnose te stellen.

Referenties

1. Liu WH, Hsieh CT, Chiang YH, Chen GJ. Spontaneous spinal epidural hematoma of thoracic spine: a rare case report and review of literature. *Am J Emerg Med* 2008;26(3):384.e1-2.
2. Hsieh CT, Chang CF, Lin EY, Tsai TH, Chiang YH, Ju DT. Spontaneous spinal epidural hematomas of cervical spine: report of 4 cases and literature review. *Am J Emerg Med* 2006;24(6):736-40.
3. Yu JX, Liu J, He C, et al. Spontaneous spinal epidural hematoma: a study of 55 cases focused on the etiology and treatment strategy. *World Neurosurgery* 2017;98:546-54.
4. Messerer M, Dubourg J, Diabira S, Robert T, Hamlat A. Spinal epidural hematoma: not always an obvious diagnosis. *Eur J Emerg Med* 2012;19(1):2-8.
5. Kirwan R, Saigal G, Faingold R, O'Gorman A. Nontraumatic acute and subacute enhancing spinal epidural hematoma mimicking a tumor in a child. *Pediatr Radiol* 2004;34(6):499-502.
6. Sato N, Sze G. Extradural spinal meningioma: MRI. *Neuroradiology* 1997;39(6):450-2.
7. Parizel PM, Makkat S, Van Miert E, Van Goethem JW, Van den Hauwe L, De Schepper AM. Intracranial hemorrhage: principles of CT and MRI interpretation. *Eur Radiol* 2001;9(11):1770-83.

AANHOUDENDE NACHTELIJKE PIJN IN DE ENKEL BIJ EEN JONGE BASKETBALLER

Karolien Vleugels¹, Mathias van den Broek¹, Jan Gielen², Johan Somville¹

1. Afdeling Orthopedie, UZ Antwerpen

2. Afdeling Radiologie, UZ Antwerpen

Osteoïd osteoom (OO) is de vierde meest voorkomende benigne tumor van het bot. De aandoening wordt gekenmerkt door een nidus die bestaat uit bot – in verschillende stadia van maturiteit – met daarin een stroma van sterk vasculair bindweefsel. OO presenteert zich voornamelijk in de tweede levensdecade en gaat gepaard met nachtelijke pijn, die wordt gereduceerd door aspirine en andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's). CT-scan is het voorkeursoronderzoek, waarmee een centrale nidus met verdikking van de cortex, reactieve sclerose en eventueel beenmergoedeem eromheen kan aangetoond worden. Als behandeling krijgt CT-geleide radiofrequentieablatie de voorkeur boven heelkundige resectie.

KLINISCHE BESPREKING

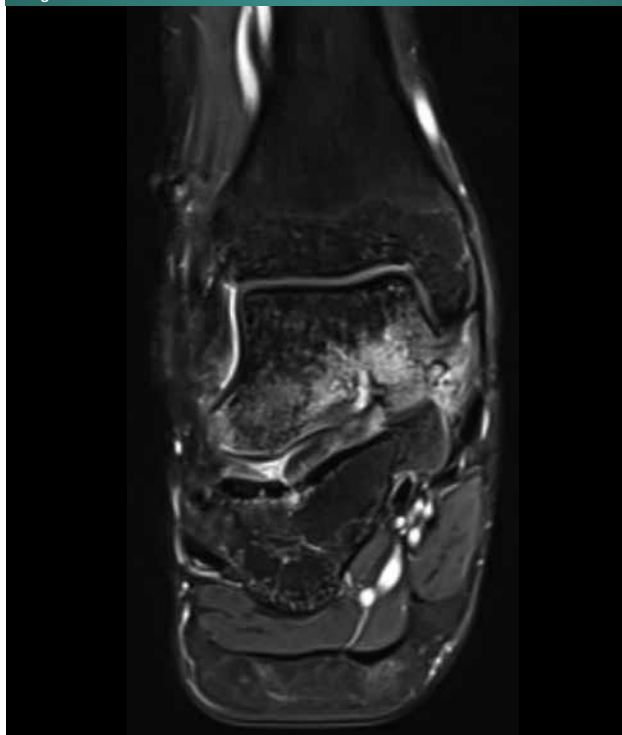
Een 19-jarige jongeman komt op het spreekuur vanwege aanhoudende pijn in de rechterenkel bij het basketballen. Ook 's nachts ervaart de jongeman pijn in de mediale enkel. Deze is echter te controleren met de inname van aspirine. Klinisch onderzoek toont geen bijzonderheden, met een volledige beweeglijkheid van de voet en de enkel. Vanwege het vermoeden van een osteochondraal letsel wordt er meteen een MRI-scan uitgevoerd. Deze toont intens botoedeem in de taluskop en -hals en periostaal weke-delenoedeem. Er is de indruk van een nidus omgeven door sclerose met een inliggende gemineraliseerde focus (**Figuur 1**). Een aanvullende CT-scan bevestigt dit corticaal gelegen radiolucent letsel met centrale nidus mediaal in het collum tali, passend bij een osteoïd osteoom (**Figuur 2**). CT-geleide radiofrequentieablatie van de nidus wordt uitgevoerd.

BESPREKING OSTEOÏD OSTEOOM

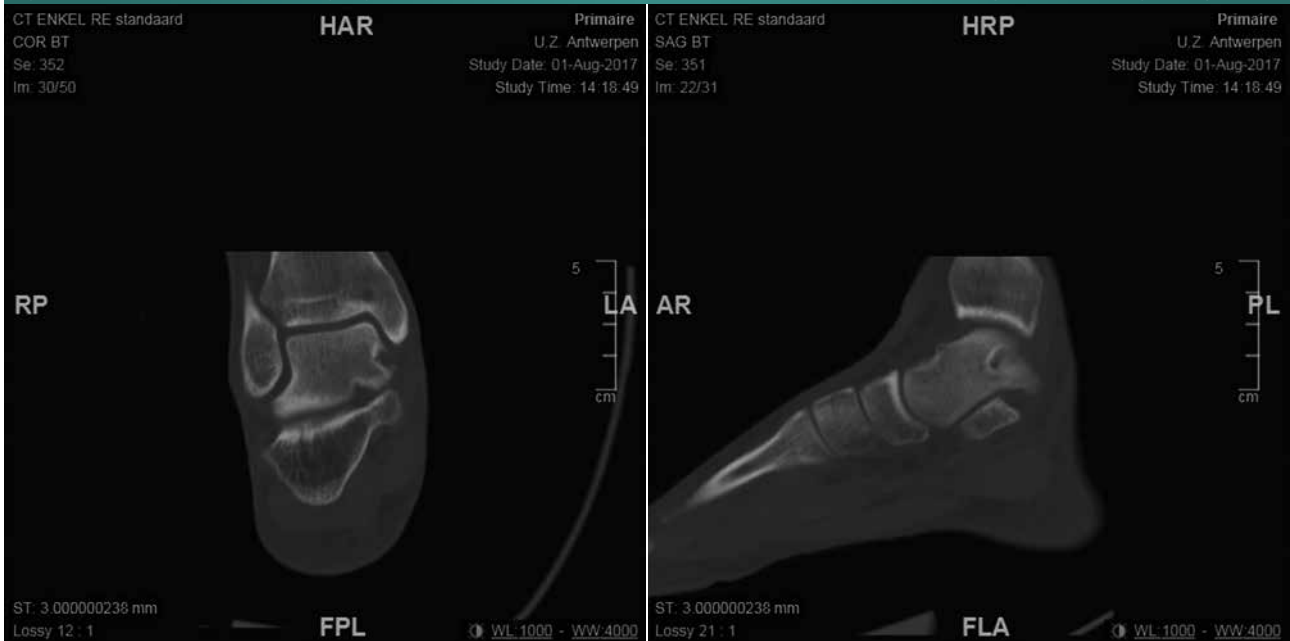
KLINISCHE PRESENTATIE

Osteoïd osteoom (OO) is de vierde meest voorkomende benigne tumor van het bot na osteochondroom, reuzenceltumor en osteoblastoom (1). Het kan op alle leeftijden

Figuur 1: Coronale T2-gewogen opname van de rechterenkel toont uitgesproken oedeem in de mediale talus. Er is de indruk van een nidus omgeven door sclerose.



Figuur 2: CT-scan toont een corticaal gelegen radiolucent letsel met centrale nidus mediaal in het collum tali, zowel op coronale als sagittale opname.



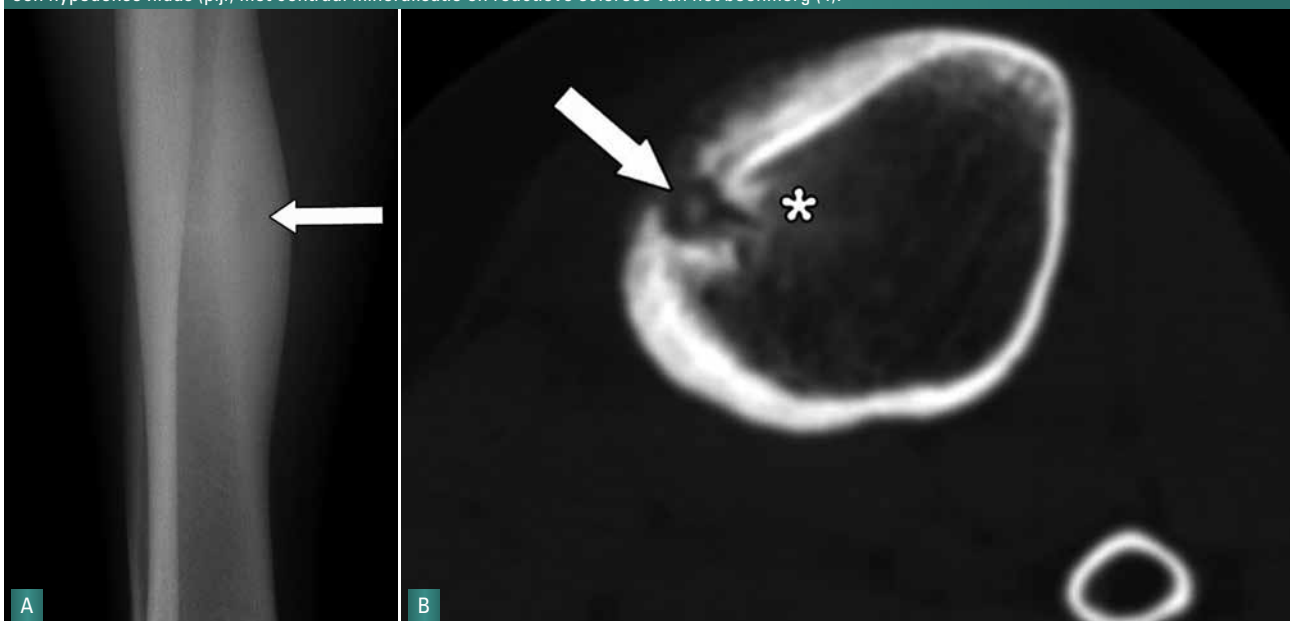
voorkomen, maar presenteert zich vooral tussen de leeftijd van 5 en 20 jaar. De incidentie is hoger bij mannen. OO wordt getypeerd door nachtelijke pijn die vermindert na de inname van aspirine of andere NSAID's. Het osseuze letsel komt voornamelijk subperiostaal voor in de metafyse of de diafyse van lange beenderen, zoals bijvoorbeeld de femur en de tibia, maar ook andere locaties kunnen aangetast zijn (2).

BEELDVORMING

Een OO presenteert zich op conventionele radiografie meestal als een intracorticale nidus met fusiforme

verdikking van de cortex, reactieve sclerose en eventueel beenmergoedeem. De nidus is rond of ovaal, meestal kleiner dan 2cm en is zichtbaar als een radiolucente zone door reactieve sclerose (**Figuur 3A**). Een CT-scan is het voorkeursonderzoek bij vermoeden van een OO (3, 4). Op CT-scan is de nidus meestal goed afgelijnd, rond of ovaal, met een lage densiteit. Centraal kan er een hyperdense zone worden gezien, wat gemineraliseerd osteoïd aantoon (**Figuur 3B**). MRI-scan toont niet altijd kleine foci aan, vanwege de gelijke signaalintensiteit van de nidus en het corticale bot. Wel kan MRI het omliggende beenmerg

Figuur 3: A) Conventionele radiografie van een subperiostaal OO op de diafyse van de tibia toont een radiolucente nidus (pijl) met rondom verdikking van de cortex. B) CT-scan van intracorticaal OO op de proximale metafyse van de tibia toont reactie van het periost, verdikking van de cortex, een hypodense nidus (pijl) met centraal mineralisatie en reactieve sclerose van het beenmerg (4).



en articulaire defecten in beeld brengen. De nidus zelf is hypodens op T1-gewogen beelden en kan variabel aankleuren op T2-gewogen beelden, afhankelijk van de hoeveelheid mineralisatie in de kern van de nidus. De nidus kleurt doorgaans sterk aan na toediening van gadolinium (3, 4). Op botscentigrafie geeft de centrale nidus een hoog signaal weer en het omliggend reactief sclerotisch weefsel een lager signaal. Dit wordt ook wel het ‘double density sign’ genoemd (3).

HISTOPATHOLOGIE

Histopathologisch onderzoek toont de nidus met in het centrum een zone van hoge osteoblastische activiteit en perifeer een zone van osteoclastische botresorptie. De osteoblasten zorgen voor osteoïd en immatuur bot. Naarmate de nidus zich verder ontwikkelt, wordt het immature bot dens en sclerotisch (2, 5). De grootte, dikte en mineralisatie van de trabeculae is variërend van laesie tot laesie, maar is ook verschillend van locatie tot locatie in eenzelfde laesie. Osteoïde trabeculae zijn voornamelijk omgeven met osteoblasten. Een dunne laag van fibrovasculair weefsel vormt zich rondom de nidus (2).

DIFFERENTIAALDIAGNOSE

De differentiaaldiagnose is afhankelijk van de grootte en de locatie van het letsel en de klinische presentatie (2). Enkele ziektebeelden zoals infectie, inflammatoire en niet-inflammatoire artritis, stressfracturen, intracorticale abcessen en hemangiomen, chondroblastomen en osteoblastomen kunnen zich klinisch presenteren als een OO (4). De combinatie van de typische kliniek en vaststellingen bij beeldvorming geeft meestal de diagnose.

Wanneer OO gepaard gaat met inflammatoire veranderingen zoals een hevige reactie van het periost, opvallende synoviale hypertrofie en bot- en weke-delenoedeem, kan het moeilijk zijn om de diagnose te stellen. Reactie van het periost bij jonge mensen kan eveneens voorkomen bij osteomyelitis of maligne tumoren, zoals ewingsaroom (4).

BEHANDELING

Recente studies tonen aan dat een conservatieve, afwachende houding resulteert in reductie van de symptomen binnen de 6 tot 15 jaar. Aspirine of NSAID's kunnen deze periode reduceren tot 2 à 3 jaar. Wanneer medicamenteuze therapie niet voldoende is, krijgt een minimaal invasieve ingreep – zoals een CT-geleide excisie of CT-geleide radiofrequentieablatie (RFA) – de voorkeur (6).

Verskillende percutane technieken zijn reeds beschreven als behandeling voor OO: trephine-excisie, cryoablatie, radiofrequentieablatie en lasercoagulatie (2). Een CT-geleide RFA en chirurgische resectie hebben dezelfde succesratio, maar RFA houdt minder chirurgische

complicaties in. De meest voorkomende complicatie is gelokaliseerde huidnecrose (7). Bij deze CT-geleide RFA of thermocoagulatie wordt de correcte locatie van de nidus bepaald met behulp van een CT-scan, waarna de probe in de nidus geplaatst en opgewarmd wordt tot 85°C (8, 9). CT-geleide RFA heeft een succesratio van 99% bij een primaire behandeling en 100% bij een secundaire behandeling (10).

‘Noninvasive High – Intensity Focused Ultrasound’ (MR-HIFU), is een nieuwe, compleet niet-invasieve methode waarbij de therapeutische stralingsdosis transcutaan kan worden toegediend en waarbij de huid niet beschadigd wordt. De eerste resultaten van deze nieuwe techniek zijn veelbelovend (9, 11).

Referenties

- Hakim DN, Pelly T, Kulendran M, Caris JA. Benign tumours of the bone: A review. *J Bone Oncol* 2015;4(2):37-41.
- Boscaino PJ, Cousins GR, Kulshreshtha R, Oliver TB, Papagelopoulos PJ. Osteoid osteoma. *Orthopedics* 2013;36(10):792-800.
- Allen SD, Saifuddin A. Imaging of intra-articular osteoid osteoma. *Clin Radiol* 2003;58(11):845-52.
- Chai JW, Hong SH, Choi JY, et al. Radiologic diagnosis of osteoid osteoma: from simple to challenging findings. *Radiographics* 2010;30(3):737-49.
- Ciftdemir M, Tuncel SA, Usta U. Atypical osteoid osteomas. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015;25(1):17-27.
- Atesok KI, Alman BA, Schemitsch EH, Peyser A, Mankin H. Osteoid osteoma and osteoblastoma. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19(11):678-89.
- Volkmer D, Sichlau M, Rapp TB. The use of radiofrequency ablation in the treatment of musculoskeletal tumors. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17(12):737-43.
- Bourgault C, Vervoort T, Szymanski C, Chastanet P, Maynou C. Percutaneous CT-guided radiofrequency thermocoagulation in the treatment of osteoid osteoma: a 87 patient series. *Orthop Traumatol Surg Res* 2014;100(3):323-7.
- Sharma KV, Yarmolenko PS, Celik H, et al. Comparison of noninvasive high-intensity focused ultrasound with radiofrequency ablation of osteoid osteoma. *J Pediatrics* 2017;190:222-8.
- Rehnitz C, Sprengel SD, Lehner B, et al. CT-guided radiofrequency ablation of osteoid osteoma: correlation of clinical outcome and imaging features. *Diagn Interv Radiol* 2013;19(4):330-9.
- Napoli A, Bazzocchi A, Scipione R, et al. Noninvasive therapy for osteoid osteoma: a prospective developmental study with MR imaging-guided high-intensity focused ultrasound. *Radiology* 2017;285(1):186-96.

OSTENIL®

OSTENIL® PLUS

OSTENIL® MINI



OSTENIL® gamma
Vermindert gewrichtspijn
Verbeterd gewrichtsfunctie
Behandeling van artrose



1%
Hyaluronzuur –
2 ml



1%
Hyaluronzuur –
1 ml

2%
Hyaluronzuur
+
mannitol



 TRB CHEMEDICA

Fabrikant:
TRB CHEMEDICA AG · Postbus 1129 · 85529 Haar/München, Duitsland · info@trbchemedica.be · www.trbchemedica.be

AGENDA

NATIONAAL

ULB – ERASMUSZIEKENHUIS

Surgical decision making in shoulder instability

18/01/2018 – 19.00u-20.30u – Salle Orthopédie, 25 2230, Erasmuszienhuis, Lenniksebaan 808, 1070 Brussel
Info: www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/formations/surgical-decision-making-shoulder-instability

Chirurgie percutanée de l'avant-pied

01/03/2018 – 19.00u-20.30u – Salle Orthopédie, 25 2230, Erasmuszienhuis, Lenniksebaan 808, 1070 Brussel
Info: www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/formations/chirurgie-percutanee-de-l-avant-pied

Séminaires du vendredi matin

08.00u-08.30u, salle de séminaire, 2^e étage sud, Erasmuszienhuis, Lenniksebaan 808, 1070 Brussel
12/01/2018 Arthroplastie unicompartmentale du genou (Th. Kyriakidis)
19/01/2018 Lésions du scaphoïde carpien – apport de l'arthroscopie (L. Van Overstraeten)
26/01/2018 Traitement mini-invasif des fractures thalamicque du calcaneus (H. Sahli)
02/02/2018 Rupture du tibia antérieur (A. Safar)
09/02/2018 Lésions du biceps à l'épaule: ténotomie ou ténodèse arthroscopique? (P. Pierreux)
16/02/2018 Fractures de fragilité du pelvis de la personne âgée (T. Charles)
23/02/2018 Fonction de l'épaule après intervention de Bankart et remplissage de Hill-Sachs arthroscopique (P. Remy, S. Constantini, Fl. Mulpas)
Info: www.vbot.be/images/secretariaat/2017/programme%20semi-confrences%202017-2018.pdf

Brussels hand/upper limb arthroscopy workshop

01-02/02/2018 – Lab for functional anatomy, Campus Erasme (CP619), Lenniksebaan 808, 1070 Brussel
Info: www.sorbocot.be/index.php/agenda/event/200-brussels-hand-upper-limb-arthroscopy-workshop-1-2-february
<http://www.brusselshandsymposium.eu/index.php?menu=6>

AZ MONICA

Multidisciplinaire aanpak van sportgerelateerde rugletsels en degeneratieve rugpijn

13/01/2018 – 09.00u-14.00u – Bluepoint Congres Centrum, Filip Williotstraat 9, 2600 Berchem
Info: www.azm-events.be

FORMATION EN RADIOPROTECTION AU CHR CITADELLE

19/02/2018 – 18.30u-21.45u – CHR de la Citadelle, salle Cathédrale
Info: www.sorbocot.be/index.php/agenda/event/207-formation-en-radioprotection-au-chr-citadelle

2ND CONGRESS ON INNOVATION AND EVIDENCE IN KNEE SURGERY

23/02/2018 – Aula Ghent University, Voldersstraat 24, 9000 Gent
Info: www.caosbelgium2018.org

CHU DE LIÈGE

Biobanks provide unique opportunities for discovery research and translation

23/03/2018 – 16.00u-17.30u – CHU de Liège, GIGA tower, Léon Fredericq Auditorium, 5th floor, B34, Avenue de l'hôpital 11, 4000 Liège
Info: http://www.giga.uliege.be/cms/c_196864/fr/biobanks-provide-unique-opportunities-for-discovery-research-and-translation

BELGIAN BONE CLUB

Clinical update symposium: How to manage osteoporosis before 50

20/01/2018 – 08.30u-13.00u – Jubelpark Museum, Jubelpark 10, 1000 Brussel
Info: www.bbcbonehealth.org/clinical-update-symposium-2018

KBVR/SRBR

Radioprotection full course

01/03/2018 – Dolce La Hulpe, Chaussée de Bruxelles 135, 1310 La Hulpe
Info: www.elseverywhere.com

Radioprotection Refresher Course for Bone Densitometry Users

02/03/2018 – Dolce La Hulpe, Chaussée de Bruxelles 135, 1310 La Hulpe
Info: www.elseverywhere.com

2018 'Bone Curriculum' Symposium

03/03/2018 – Dolce La Hulpe, Chaussée de Bruxelles 135, 1310 La Hulpe
Info: www.elseverywhere.com

INTERNATIONAAL

JANUARY

ACR Winter Rheumatology Symposium

20-26/01/2018, Snowmass Village (USA)
Info: www.rheumatology.org

Congrès Snow 2018 – Kinesportmed

20-27/01/2018, Morgins (Suisse)
Infos: www.kinesportmed.com

FEBRUARY

Brussels Hand European Symposium

03/02/2018, Brussels (Belgium)
Info: brusselshandsymposium.eu

5th Systemic Sclerosis World Congress 2018

15-17/02/2018, Bordeaux (France)
Info: <http://web.aimgroupinternational.com/2018/sclerosiscongress/>

38th European Workshop for Rheumatology Research 2018

22-24/02/2018, Geneva (Switzerland)
Info: www.ewrr.org

MARCH

Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)

06-10/03/2018, New Orleans (USA)
Info: www.aaos.org/annual/

Combined meeting Belgian Association of Pediatric Orthopaedics (BAPO) & Werkgroep Kinderorthopedie Nederland (WKO)

09/03/2018, Amsterdam (The Netherlands)
Info: <http://kinderorthopaedie.nl>

8th Annual Oxford Bone Infection Conference

22-23/03/2018, Oxford (United Kingdom)
Info: <http://hartleytaylor.co.uk/OBIO/>

11th European Workshop Lupus Meeting 2018

21-24/03/2018, Düsseldorf (Germany)
Info: www.lupus2018.com

APRIL

WCO-IOF-ESCEO 2018

19-22/04/2018, Krakow (Poland)
Info: wco-iof-esceo.org

OARSI 2018 World Congress on Osteoarthritis

26-29/04/2018, Liverpool (United Kingdom)
Info: www.oarsi.org/events/oarsi-2018-world-congress

JOB Health

Dé rekruteringservice
in de gezondheidszorg

Verhoog uw kansen om de geschikte kandidaat te vinden!

Plaats uw vacatures in onze vakbladen
en op de website van www.jobhealth.be



NIEUW!
PLAATS UW
VACATURES
OOK IN ONZE
NIEUWSBRIEF



JOB Health

Neem NU contact met ons op!

Natalie Van de Walle - n.vandewalle@rmnet.be - T. 02 785 05 44

