

ORTHO~RHEUMATO

TIJDSCHRIFT VOOR REUMATOLOGIE, FYSISCHE GENEESKUNDE, ORTHOPEDIE EN SPORTGENEESKUNDE

TWEEMAANDELIJKS

AFGIFTEKANTOOR
CHARLEROI X

P301123

ISSN 1379-8928

Verantwoordelijke uitgever: V. Ledercq
Varenslaan 6, 1950 Kraainem

~ EVALUEREN EN VERMIJDEN VAN GEWRICHTSSCHADE BIJ JICHT

- ~ Chirurgische reconstructie van periacetabulaire metastasen
- ~ Hersenschuddingen in de sportwereld

Ortho-Rheumato
ook op internet



XELJANZ[®]
[tofacitinib citrate]
5 mg tablets



	P.P.	Remgeld*
Cosentyx [®] 2x150 mg	€ 1.119,46	€ 11,90
Cosentyx [®] 1x150 mg	€ 564,27	€ 11,90

Recht op het doel !

Snel naar een betere toekomst

voor uw patiënten met spondyloartritis !¹



▼ 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 volledige bijsluiter voor het rapporteren van bijwerkingen. **Naam:** Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit / Cosentyx 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen. **Samenstelling:** Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg secukinumab* in 1 ml / Elke voorgevulde pen bevat 150 mg secukinumab* in 1 ml. *Secukinumab is een recombinant, volledig humaan, monokonaal antilichaam dat selectief is voor interleukine-17A. Secukinumab behoort tot de IgG1/k-klasse, geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (*Chinese Hamster Ovary*, CHO). Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie volledige bijsluiter. **Farmaceutische vorm:** Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (injectievoelstof). De oplossing is helder en kleurloos tot enigszins geel / Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SensoReady-pen). De oplossing is helder en kleurloos tot enigszins geel. **Therapeutische indicaties:** Plaque psoriasis: Cosentyx is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie. Arthritis psoriatica: Cosentyx, alleen of in combinatie met methotrexaat (MTX), is geïndiceerd voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica bij volwassen patiënten die een inadequate respons vertoonden op eerdere behandeling met 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's). Spondylitis ankylopoetica: Cosentyx is geïndiceerd voor de behandeling van actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele behandeling inadequaat was. **Dosering:** Cosentyx is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en toezicht van een arts met ervaring op het gebied van diagnostiek en behandeling van de aandoeningen waarvoor Cosentyx is geïndiceerd. **Plaque psoriasis.** De aanbevolen dosis is 300 mg secukinumab door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering. Elke dosis van 300 mg wordt gegeven als twee subcutane injecties van 150 mg. **Arthritis psoriatica.** Bij patiënten die tevens matige tot ernstige plaque psoriasis hebben of patiënten die een inadequate respons vertonen op behandeling met anti-TNF- α , is de aanbevolen dosis 300 mg door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering. Elke dosis van 300 mg wordt gegeven als twee subcutane injecties van 150 mg. Bij andere patiënten is de aanbevolen dosis 150 mg door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering. **Spondylitis ankylopoetica.** De aanbevolen dosis is 150 mg door middel van subcutane injectie met initiële toediening in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door maandelijkse onderhoudsdosering. Uit beschikbare gegevens blijkt dat een klinische respons bij alle bovenstaande indicaties doorgaans wordt bereikt binnen 16 weken behandeling. Men dient te overwegen de behandeling te staken bij patiënten die na 16 weken behandeling geen respons vertonen. Bij sommige patiënten met een aanvankelijk partiële respons kan vervolgens een verbetering optreden wanneer de behandeling langer dan 16 weken wordt voortgezet. Speciale populaties **Oudere patiënten (65 jaar en ouder):** Er is geen dosisaanpassing vereist. **Nierfunctiestoornis / leverfunctiestoornis:** Cosentyx is niet in deze patiëntenpopulaties onderzocht. Er kan geen dosering worden aanbevolen. **Pediatrische patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van Cosentyx bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Contra-indicaties:** Ernstige overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de hulpstof(fen). Actieve infectie van klinische betekenis (bijv. actieve tuberculose). **Bijwerkingen:** Samenvatting van het veiligheidsprofiel: zie volledige bijsluiter. Bijwerkingen weergegeven: Bijwerkingen uit klinische onderzoeken naar psoriasis, arthritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica en tevens uit postmarketingervaring staan vermeld volgens MedDRA systeem/orgaanklasse. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt aan de hand van de frequentie, met de meest voorkomende eerst. Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. Daarnaast is de bijbehorende frequentiecategorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende afspraak: 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 ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Overzicht van bijwerkingen in klinische onderzoeken ¹ en postmarketingervaring: Infecties en parasitaire aandoeningen: Zeer vaak: Bovensteluchtweginfecties; Vaak: Orale herpes; Soms: Orale candidiasis; Soms: Tinea pedis; Soms: Otitis externa. Niet bekend: Mucosale en cutane candidiasis (waaronder oesofageale candidiasis). Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Soms: Neutropenie. Immunusysteemaandoeningen: Zelden: Anafylactische reacties. Oogaandoeningen: Soms: Conjunctivitis. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: Vaak: Rinorroe. Maagdarmsstelselaandoeningen: Vaak: Diarree. Huid- en onderhuidaandoeningen: Soms: Urticaria. ¹Placebogecontroleerde klinische onderzoeken (fase III) bij patiënten met plaque psoriasis, PsA en AS die werden blootgesteld aan 300 mg, 150 mg of placebo gedurende maximaal 12 weken (psoriasis) of 16 weken (PsA en AS) behandeling. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: zie volledige bijsluiter. 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. **Afleveringswijze:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **Houder en nummers van de vergunning voor het in de handel brengen:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Verenigd Koninkrijk; EU/1/14/980/001 - EU/1/14/980/007 **Datum van herziening van de tekst:** 15.08.2017 BE1802776255 - 14/02/2018

* gewoon verzekerd (preferentieel verzekerd € 7,90)

1. Cosentyx[®] SmPC

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
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



ORI138N

WOORD VOORAF

BETEKENIS VAN WERVELFRACTUUREVALUATIE IN DE KLINISCHE PRAKTIJK

Osteoporose komt met name voor bij ouderen en postmenopauzale vrouwen en wordt gekarakteriseerd door een verminderde botmassa en botkwaliteit, met als gevolg een verhoogde fractuurkans (1). Osteoporose en een voorgeschiedenis van – vooral recente – fracturen gaan gepaard met een verhoogd risico op een toekomstige fractuur (2), een verminderde levensverwachting (3) en hoge kosten (3-5). In de laatste 25 jaar is er grote vooruitgang geboekt bij de ontwikkeling van medicatie om osteoporose te behandelen (5). Ondanks de publicatie van diverse richtlijnen (6, 7) wordt slechts een minderheid van de patiënten met osteoporose adequaat behandeld (8, 9).

Wervelfracturen (WFn) zijn de meest voorkomende osteoporotische fracturen (10-12). Bij WFn is er sprake van onderdiagnose, o.a. omdat slechts een derde van de patiënten met een WF zich met een acute episode presenteert (13). Zelfs als er wel sprake is van acute rugpijn of van lengteverlies, wordt niet altijd beeldvorming gedaan, en bovendien worden WFn, als er wel beeldvorming voorhanden is, vaak over het hoofd gezien (14). WFn kunnen enkel worden gediagnosticeerd met beeldvorming, meestal aan de hand van radiografie, maar ook met DXA, met minder stralingsbelasting. WFn worden ingedeeld naar de graad van misvorming (1: 20-25%; 2: 25-40%; 3: > 40%); deze methode wordt in de Engelstalige literatuur beschreven als *vertebral fracture assessment* (VFA). De aanwezigheid, het aantal en de ernst van WFn zijn sterk voorspellende factoren voor toekomstige WF en niet-WF, onafhankelijk van de botmineraaldichtheid (BMD) (15, 16).

WFn zijn vaak aanwezig bij patiënten die zich presenteren met een niet-WF; afhankelijk van de graad van de WF wordt tenminste 1 WF gezien bij > 13% tot > 20% van de patiënten met een recente niet-WF (17, 18). Daarom wordt in diverse richtlijnen op het gebied van osteoporose en fractuurpreventie aanbevolen om een systematische evaluatie van WFn uit te voeren bij patiënten met een recente niet-WF, zoals in de Nederlandse richtlijn uit 2011 (6).

In een recent gepubliceerde studie (19) hebben wij met behulp van DXA-VFA de impact onderzocht van de Nederlandse richtlijn op de diagnose van WFn en op de behandeling van osteoporose in de dagelijkse praktijk. Hiervoor werden personen van 50 jaar en ouder die de polikliniek voor metabole bot-aandoeningen bezochten vanwege een recent niet-WF in de studie geïnccludeerd, één cohort voor en één cohort na invoering van de nieuwe richtlijn.

Het aantal patiënten dat een DXA-VFA onderging, steeg van 4,6% vóór tot 97,1% na invoering van de richtlijn (19). De diagnose WF nam toe met een factor 20 voor graad ≥ 1 WF ($p < 0,001$) en een factor 15 voor graad ≥ 2 WF ($p < 0,001$) (19).

De diagnose WF heeft belangrijke consequenties. Ten eerste verhoogt de aanwezigheid van een WF het risico op een volgende WF en niet-WF (20, 21); hoewel de berekening van het fractuurrisico over 10 jaar met de FRAX-calculator niet verandert als de patiënt al een niet-WF heeft (22), zal het berekende fractuurrisico over 5 en 10 jaar bij gebruik van de risicocalculator van Garvan, welke het aantal voorgaande fracturen meeneemt in de berekening, wel stijgen (23). Ook heeft de diagnose van WFn invloed op beslissingen m.b.t. de behandeling. Zo zullen volgens de Nederlandse richtlijn patiënten met een niet-WF in aanmerking komen voor behandeling als zij een graad ≥ 2 WF hebben, onafhankelijk van de BMD (6). Dit was in de recente DXA-VFA studie (19) het geval bij 14% van de patiënten met osteopenie en bij 12% met een normale BMD. Verder zal een patiënt met een niet-WF die reeds behandeld wordt met een bisfosfonaat, op grond van de diagnose van ten minste 2 WFn, in aanmerking komen voor vergoeding van een botvormend middel zoals teriparatide. Ten slotte maakt een initiële VFA de evaluatie van nieuwe WF tijdens de follow-up mogelijk.

Op grond van bovenstaande kan geconcludeerd worden dat het verrichten van WF-diagnostiek met DXA-VFA bij patiënten van 50 jaar of ouder met een niet-WF van groot klinisch belang is voor diagnose en evaluatie van het fractuurrisico, en voor het starten en eventueel aanpassen van de behandeling.

**Robert Y. van der Velde^{1,2}, Caroline E. Wyers^{1,2}, Piet P.M.M. Geusens^{3,4},
Joop P.W. van den Bergh^{1,2,3}**

1. Afdeling Interne Geneeskunde, VieCuri Medisch Centrum, Venlo, Nederland
2. Afdeling Interne Geneeskunde, NUTRIM School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC), Maastricht, Nederland
3. Afdeling Interne Geneeskunde, Subdivisie Reumatologie, CAPHRI, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC), Maastricht, Nederland
4. Biomedisch Research Centrum, Universiteit van Hasselt, Diepenbeek, België

Referenties

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
2. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;35(2):375-82.
3. Sernbo I, Johnell O. Consequences of a hip fracture: a prospective study over 1 year. *Osteoporos Int* 1993;3(3):148-53.
4. Lötters FJB, van den Bergh JPW, de Vries F, Rutten-van Mölken MPMH. Current and future incidence and costs of osteoporosis-related fractures in the Netherlands: combining claims data with BMD measurements. *Calcif Tissue Int* 2016;98:235-43.
5. Ström O, Borgström F, Kanis J, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2011;6:59-155.
6. www.cbo.nl.
7. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and in men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas* 2009;62(2):105-8.
8. Vaile J, Sullivan L, Bennet C and Bleasal J. First Fracture Project: addressing the osteoporosis care gap. *Intern Med J* 2007;37(100):717-20.
9. Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systemic review. *Osteoporos Int* 2004;15(10):767-78.
10. Cauley JA, Palermo L, Vogt M, et al. Prevalent vertebral fractures in black women and white women. *J Bone Miner Res* 2008;23(9):1458-67.
11. Melton LJ III, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O'Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporos Int* 1993;3(3):113-9.
12. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359(9319):1761-7.
13. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992;7(2):221-7.
14. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, et al. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int* 2000;11(7):577-82.
15. Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, Vargas SJ, Krege JH. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1583-7.
16. Black DM, Arden NK, Palermo L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;14(5):821-8.
17. Gallacher SJ, Gallagher AP, McQuillan C, et al. The prevalence of vertebral fracture amongst patients presenting with non-vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2007;18(2):185-92.
18. Howat I, Carty D, Harrison J, Fraser M, McLellan AR. Vertebral fracture assessment in patients presenting with incident nonvertebral fractures. *Clinical Endocrinology* 2007;67(6):923-30.
19. van der Velde RY, Bours SPG, Wyers CE, Lems WF, Geusens PPM, van den Bergh JPW. Effect of implementation of guidelines on assessment and diagnosis of vertebral fractures in patients older than 50 years with a recent non-vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2017;28(10):3017-22.
20. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114(11):919-23.
21. Siris ES, Genant HK, Lasdter AJ, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. *Osteoporos Int* 2007;18(6):761-70.
22. <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>.
23. <https://www.garvan.org.au/bone-fracture-risk>.

ORTHO-RHEUMATOEDITORIAL 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****BETEKENIS VAN WERVELFRACTUUREVALUATIE IN DE KLINISCHE PRAKTIJK**

Robert Y. van der Velde, et al. (Maastricht Universitair Medisch Centrum)

3

REUMATO**EVALUEREN EN VERMIJDEN VAN GEWRICHTSSCHADE BIJ JICHT**

Bart Spaetgens, Caroline van Durme (Maastricht UMC+)

6

NIEUW IN DE REUMATOLOGIE**UIT DE LITERATUUR**

Heidi Van de Keere

10

SPORT**HERSENSCHUDDINGEN IN DE SPORTWERELD**

Laurent Simar, Jean-François Kaux

(Medische commissie Belgische Rugby Bond en Ligue Belge Francophone de Rugby)

17

CONGRES**BELGIAN BONE CLUB: OSTEOPOROSE VOOR DE LEEFTIJD VAN 50 JAAR**

Alex Van Nieuwenhove (interne redactie)

22

ORTHO**CHIRURGISCHE RECONSTRUCTIE VAN PERIACETABULAIRE METASTASEN: LITERATUUROVERZICHT EN THERAPEUTISCHE AANBEVELINGEN**

Tatiana Charles, Michaël Gebhart (Jules Bordet Instituut, ULB)

27

BEELDEN EN BEWEGING**ACUTE KUITPIJN: DENK NIET ALLEEN AAN TROMBOFLEBITIS**

Vincent Van den Bosch (UZ Leuven), Filip M. Vanhoenacker (UZ Antwerpen)

34

EPIDEMIO-STATISTIEK**DE BETROUWBAARHEID VAN DIAGNOSTISCHE TESTS**

Justine Slomian, Olivier Bruyère (CHU de Liège, ULg)

38

AGENDA

42

EVALUEREN EN VERMIJDEN VAN GEWRICHTSSCHADE BIJ JICHT

Bart Spaetgens¹, Caroline van Durme^{1,2}

1. Afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling Reumatologie, Maastricht UMC+, Maastricht, Nederland

2. Service de l'Appareil locomoteur, CHC, Liège

Doel: Onderzoeken wat de relatie is tussen radiologische schade van de voeten en het fysieke functioneren bij jichtpatiënten.

Methoden: Röntgenfoto's van de voeten kregen een score volgens de methode van Sharp-van der Heijde. Factoren die met schade waren geassocieerd, werden onderzocht met een negatief binomiaal model. Invloed van schade op gezondheid werd gemeten door lineaire regressie.

Resultaten: Leeftijd, duur van de ziekte, urinezuurconcentratie in het serum en tofi waren geassocieerd met erosies. Tofi waren geassocieerd met gewrichtsspleetvernauwing. Erosies waren geassocieerd (β : 0,47, 95%-BI: 0,09-0,84) met fysiek functioneren, maar schade was niet geassocieerd met algemeen fysiek welbevinden.

Conclusie: Onze resultaten ondersteunen de constructvaliditeit van röntgenfoto's van de voeten om gewrichtsschade bij jicht te beoordelen.

INLEIDING

Jicht is wereldwijd de meest voorkomende inflammatoire gewrichtsziekte (1). Vroeger werd jicht veelal gezien als een ziekte met acute, voorbijgaande gewrichtsontstekingen. Heden ten dage wordt jicht erkend als een chronische ziekte die verschillende stadia kent, variërend van asymptomatische hyperurikemie, over een acute voorbijgaande aanval met wisselende frequentie, tot ernstig chronisch tofeuze jicht met gewrichtsschade. Jicht heeft een belangrijke invloed op de gezondheid en het functioneren en daarmee op de kwaliteit van leven van patiënten met deze ziekte (2). Desalniettemin is er tot op heden verrassend weinig onderzoek gedaan naar deze uitkomsten. Binnen de reumatologie bestaat het OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*)-initiatief, een samenwerkingsverband van reumatologen over de hele wereld die belangrijke uitkomstmaten opstellen en uiteindelijk op consensus gebaseerde aanbevelingen doen over welke uitkomstmaten geschikt zijn in klinische trials (3). Zodoende heeft de OMERACT-jichtwerkgroep ook verschillende

uitkomstmaten vastgesteld, waarbij gewrichtsschade als een van de belangrijke uitkomstmaten wordt beschouwd bij patiënten met jicht (4).

GEWRICHTSSCHADE EN BEELDVORMING

Radiologische beeldvorming van de gewrichten zou idealiter alle relevante stadia van de ziekte moeten opsporen, met name neerslag van kristallen van natriummono-uraat (*monosodium urate*, MSU), acute inflammatie met weefselrespons, boterosies en peesbetrokkenheid/tofi (5). Er zijn verschillende beeldvormende technieken beschikbaar om gewrichtsschade te beoordelen, die alle hun sterktes en zwaktes hebben. Hoewel conventionele röntgenfoto's (RX) minder accuraat zijn dan (*dual-energy*) CT, MRI en echografie voor bijvoorbeeld erosies, tofi en gewrichtsspleetvernauwing, worden ze nog altijd als zeer bruikbaar gezien. Dit vanwege de beschikbaarheid over vrijwel de gehele wereld, makkelijke uitvoerbaarheid en lage kosten. Voor jicht is een kwantitatief en reproduceerbaar scoringsstelsel beschikbaar, namelijk de jicht-gemodificeerde versie van de Sharp-van der Heijde-score (SvdH-mG) die

geïnspireerd is op de SvdH-score voor reumatoïde artritis. Op dit moment zijn RX nog nauwelijks onderzocht wat ‘construct validity’ bij jicht betreft, waarbij het te meten construct de relatie tussen schade op de röntgenfoto en fysiek functioneren zou zijn. Een ander aspect dat kan bijdragen aan dit construct is of bekende pathofysiologische factoren, zoals de urinezuurconcentratie in het serum of tofi, ook daadwerkelijk bijdragen aan radiologische schade (zoals nu eigenlijk aangenomen wordt). Om bovengenoemde redenen hebben wij recent onderzoek verricht dat (I) onderzoekt of er een relatie bestaat tussen radiologische schade en fysiek functioneren en (II) of er een relatie bestaat tussen pathofysiologische factoren en radiologische schade (6).

METHODE

PATIËNTENPOPULATIE

Data uit een bestaande cross-sectionele studie van 126 patiënten met jicht onder behandeling van een reumatoloog in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC) werden gebruikt. De demografische en ziektekenmerken, o.a. ziekte duur, serumwaarde van urinezuur, gebruik van urinezuurverlagende therapie, tofi en gegevens over comorbiditeit, werden verzameld middels gestructureerde interviews, lichamelijk onderzoek en vragenlijsten. Het fysieke functioneren werd in kaart gebracht met de *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI; score 0-3) (7) en de fysieke gezondheid met de fysieke-componentscore van de *Short-Form-36* (SF-36) (8). RX-voeten werden verzameld als onderdeel van klinische standaardzorg (binnen een maand voor of na het studiebezoek).

RADIOLOGISCHE SCHADE

RX-voeten kregen onafhankelijk en geblindeerd voor de klinische karakteristieken een score van twee hiervoor opgeleide reumatologen. De röntgenfoto's werden beoordeeld met de SvdH-mG, die de gewrichtserosies van MTP-I tot en met MTP-V en IP-1 (score 0-10 per gewricht, 0-5 per gewrichtsoppervlak) en gewrichtsspleetvernauwing (score 0-4 per gewricht) een score toekent, waardoor er een maximale score van 168 voor beide voeten behaald kan worden. Intra- en interobserver *intra class correlation coefficients* (ICC) werden voor de erosies, gewrichtsspleetvernauwing en voor de totale score berekend.

STATISTIEK

De patiëntkarakteristieken worden gepresenteerd als gemiddelde (standaarddeviatie)

of als mediaan (interkwartielafstand), afhankelijk van de verdeling van de data. We verrichtten een negatief-binomiaalregressieanalyse (NB) en een *zero-inflated* NB (ZINB) (vanwege de vele patiënten zonder erosie, zogenaamde ‘nullen’ in het model) om te onderzoeken welke factoren geassocieerd waren met gewrichtsspleetvernauwing en erosies. Vervolgens verrichtten we een lineaire regressieanalyse, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ziekte duur en comorbiditeit.

RESULTATEN

PATIËNTENPOPULATIE

Van 81 patiënten met jicht (81 van de 126; 64%) waren röntgenfoto's beschikbaar. De patiëntkarakteristieken zijn weergegeven in **tabel 1**. De patiënten met röntgenfoto's verschilden niet van de patiënten zonder röntgenfoto's wat leeftijd, geslacht, gebruik van urinezuurverlagende therapie of tofi betreft.

RADIOLOGISCHE SCHADE

De ICC's (95%-betrouwbaarheidsinterval) voor intra-observer-betrouwbaarheid voor erosie, gewrichtsspleetvernauwing en totaalscores waren 0,98 (0,95-0,99), 0,87 (0,57-0,96) en 0,96 (0,87-0,99) voor beoordelaar 1 en 0,92

Tabel 1: Patiëntkarakteristieken.

Leeftijd (jaren)	66,4 (10,5)
Mannelijk geslacht; n (%)	65 (80,2)
Body Mass Index (kg/m ²)	29,4 (4,6)
Ziekte duur (jaren)	11,1 (10,0)
Aantal jichtaanvallen laatste jaar, mediaan [IQR]	1 [0 to 3]
Gebruik urinezuurverlagende therapie, n (%)	57 (70,4)
Serumurinezuur (mmol/L)	0,40 (0,13)
Serumurinezuur < 0,36mmol/L, onafhankelijk urinezuurverlagende therapie, n (%)	38 (46,9)
Tofeuze jicht, n (%)	38 (46,9)
Aantal tofi, gemiddelde (mediaan) [IQR]	2,0 (0) [0 tot 2]
RDCI (0-9), gemiddelde, (mediaan) [IQR]	2,8 (3) [2 tot 4]
Jicht-gemodificeerde SvdH-score voet	
Totaal (0-168), gemiddelde, (mediaan) [IQR]	5,1 (4,5) [1,5 tot 7,5]
Erosiescore (0-120), gemiddelde, (mediaan) [IQR]	1,6 (0,5) [0,0 tot 2,0]
Gewrichtsspleetvernauwing score (0-48), gemiddelde, (mediaan) [IQR]	3,5 (3) [1,0 tot 5,3]
HAQ-DI (0-3)	0,65 (0,59)
SF-36, fysieke-componentscore (PCS) (0-100)	38,7 (11,9)

RDCI: *Rheumatic Diseases Comorbidity Index*
IQR: Interkwartielafstand

Figuur 1: Erosie MTP-I-gewricht bij jicht.



(0,72-0,98), 0,71 (0,20-0,92) en 0,88 (0,60-0,97) voor beoordelaar 2. De ICC's voor interobserver-betrouwbaarheid voor erosie, gewrichtsspleetvernauwing en totaalscores waren 0,94 (0,90-0,96), 0,85 (0,76-0,90) en 0,93 (0,90-0,96).

Er hadden 71 patiënten (71/81 – 88%) radiologische schade. Van deze groep hadden 38 patiënten erosies (erosiescore > 0,5) (**Figuur 1**) en 63 patiënten hadden gewrichtsspleetvernauwing (gewrichtsspleetvernauwing-score > 0,5). De mediane erosie, gewrichtsspleetvernauwing en totale scores waren respectievelijk 0,5 (0-2), 3 (1,0-5,3) en 4,5 (1,5-7,5).

FACTOREN GEASSOCIEERD MET RADIOLOGISCHE SCHADE

In **tabel 2** staat het model van de NB- en ZINB-regressieanalyses. Leeftijd en het niet bereiken van een serumurinezuurconcentratie van 0,36mmol/l waren geassocieerd met erosies. Leeftijd, ziekte duur en aantal (klinisch waargenomen) tofi waren geassocieerd met de erosiescore. De aanwezigheid van (klinisch waargenomen) tofi was geassocieerd met gewrichtsspleetvernauwing.

INVLOED VAN RADIOLOGISCHE SCHADE OP UITKOMSTEN

In **tabel 3** staan de resultaten van de uni- en multivariabele regressieanalyse om de invloed van radiologische schade op HAQ-DI en SF-36 te onderzoeken. De multivariabele analyse toonde dat hogere erosiescores geassocieerd waren met een hogere HAQ-DI en een verklaarde variantie van 6% had. De multivariabele regressieanalyse toonde geen invloed van erosies of gewrichtsspleetvernauwing op de SF-36.

DISCUSSIE

De huidige studie draagt bij aan de constructvaliditeit van de uitkomst radiologische schade van de voeten bij patiënten met jicht.

Allereerst toonden wij dat oudere patiënten met een langere ziekte duur, die hun serumurinezuurtarget niet behaalden en tofi hadden, vaker erosies hadden en ook meer erosies hadden. Verder bleek dat patiënten met tofeuze jicht vaker gewrichtsspleetvernauwing hadden.

Tabel 2: a) Multivariabele Zero-Inflated Negatieve Binomiale regressieanalyse om determinanten van erosies te onderzoeken; b) Multivariabele Negatieve Binomiale regressieanalyse om determinanten van gewrichtsspleetvernauwing te onderzoeken.

	Multivariabele regressie Niet erosief*				Multivariabele regressie Erosiescore (aantal) [‡]			
	B	OR	95%-BI (OR)	p	B	Exp(β)	95%-BI [Exp(β)]	p
a)								
Leeftijd (jaren)	-0,15	0,86	0,74 tot 0,99	0,036	0,05	1,06	1,02 tot 1,09	0,002
Geslacht (vrouw)	3,36	28,80	0,87 tot 955,74	0,06	0,50	1,65	0,72 tot 3,75	0,23
Ziekte duur (jaren)					0,04	1,04	1,01 tot 1,07	0,018
Aantal tofi (n)					0,07	1,07	1,03 tot 1,12	0,001
UZ ≤ 0,36mmol/L (ja/nee)	4,39	80,53	1,25 tot 5.192,79	0,039				
b)					Gewrichtsspleetvernauwing-score (aantal) [‡]			
Leeftijd (jaren)					0,01	1,01	0,99 tot 1,02	0,63
Geslacht (vrouw)					-0,13	0,88	0,55 tot 1,39	0,58
Tofeuze jicht (ja/nee)					0,57	1,76	1,23 tot 2,53	0,002

* Logistische regressie om niet-erosieve patiënten te voorspellen (aantal 'zekere 0'en')

[‡] Negatief binomiale model

Tabel 3: Uni- en multivariabele lineaire-regressieanalyse om de invloed van radiologische schade op fysiek functioneren en kwaliteit van leven te bepalen (gemeten met de HAQ-DI en SF-36 PCS).

		HAQ-DI				SF-36 PCS			
		Univariabele analyse		Multivariabele analyse		Univariabele analyse		Multivariabele analyse	
		B (95%-BI)	p	B (95%-BI)	p	B (95%-BI)	p	B (95%-BI)	p
Erosiescore (per 10 punten verslechtering)*		0,52 (0,10 tot 0,94)	0,016	0,47 (0,00 tot 0,94)	0,05	-2,20 (-11,36 tot 6,96)	0,63	-2,88 (-13,67 tot 7,90)	0,59
Gewrichtspleetscore (per 10 punten verslechtering)*		0,02 (-0,45 tot 0,49)	0,93	-0,25 (-0,74 tot 0,24)	0,31	4,54 (-5,25 tot 14,33)	0,36	6,08 (-5,07 tot 17,23)	0,28
R ² -model		27%				14%			
Variantie (R ²) verklaard door	Erosie	2,4%				0,0%			
Radiologische schadescores	Gewrichts- spleet	0,0%				1,6%			

* Afzonderlijk getest in de multivariabele analyse

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; SF-36 PCS: Short Form 36 Physical Component Score

Multivariabele analyses zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ziekte duur en comorbiditeit.

Ten tweede bleek radiologische schade geassocieerd aan het fysieke functioneren gemeten door de HAQ, maar kon dit niet ondervangen worden in de SF-36.

Het feit dat leeftijd, ziekte duur, serumurinezuur en tofi geassocieerd waren met radiologische schade werd recent ook aangetoond (6), maar dan in handen en voeten. In andere studies werd aangetoond dat wanneer met behulp van uricases het urinezuur fors verlaagd wordt, de radiologische schade, gemeten met de SvdH-mG-erosiescore, afneemt. Dit ondersteunt de opvatting dat serumurinezuur en tofi inderdaad een belangrijke rol spelen in de pathofysiologie van erosies die op röntgenfoto's gezien worden. In een MRI-studie van jichtpatiënten, hebben McQueen et al. aangetoond dat de erosies die bij jichtpatiënten zichtbaar zijn, geassocieerd zijn met tofi, maar niet met synovitis (9).

De associatie tussen erosies en het fysieke functioneren kon maar zwak worden aangetoond. Dit zou verklaard kunnen worden door het feit dat de gebruikte meetinstrumenten (SF-36 en HAQ-DI) beperkingen van de onderste ledematen minder goed meten. Het zou ook verklaard kunnen worden door het ziektebeloop zelf: van de ene kant is jicht langzaam progressief waardoor mensen tijd hebben om zich aan te passen aan hun beperkingen, wat leidt tot een referentie-shift (10). Van de andere kant is door het starten van behandeling gewrichtschade waarschijnlijk beperkt gebleven. Dit blijkt uit het lage scores voor radiologische schades. Hierdoor hebben we mogelijk de invloed op erosies op fysiek functioneren beperkt kunnen meten.

De limitaties van onze studie zijn het beperkte aantal patiënten en enkel gebruik van röntgenfoto's van de voeten.

Bij het interpreteren van de resultaten moeten we ook niet vergeten dat een deel van de uitkomsten deels door artrose veroorzaakt zou kunnen worden, daar beide ziektebeelden vaak samen voorkomen (11).

Concluderend ondersteunen onze bevindingen de constructvaliditeit van röntgenfoto's om gewrichtschade bij jicht te evalueren. Verder bevestigt onze studie de associatie tussen urinezuur, de depositie van MSU-kristallen en de erosies die uiteindelijk kunnen ontstaan. Hiermee wordt het belang van jicht vroegtijdig en goed te behandelen om MSU-kristaldepositie te voorkomen nogmaals onderstreept.

Referenties

1. Wijnands JM, Viechtbauer W, Thevissen K, et al. Determinants of the prevalence of gout in the general population: a systematic review and meta-regression. *Eur J Epidemiol* 2015;30(1):19-33.
2. Chandratne P, Roddy E, Clarson L, Richardson J, Hider SL, Mallen CD. Health-related quality of life in gout: a systematic review. *Rheumatology* 2013;52(11):2031-40.
3. Schumacher HR, Taylor W, Edwards L, et al. Outcome domains for studies of acute and chronic gout. *J Rheumatol* 2009;36(10):2342-5.
4. Grainger R, Dalbeth N, Keen H, et al. Imaging as an outcome measure in gout studies: report from the OMERACT Gout Working Group. *J Rheumatol* 2015;42(12):2460-4.
5. Durcan L, Grainger R, Keen H, Taylor WJ, Dalbeth N. Imaging as a potential outcome measure in gout studies: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(5):570-9.
6. Dalbeth N, Clark B, McQueen F, Doyle A, Taylor W. Validation of a radiographic damage index in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2007;57(6):1067-73.
7. Boers M, Jacobs JW, van Vliet Vlieland TP, van Riel PL. Consensus Dutch health assessment questionnaire. *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):132-3.
8. Aaronson NK, Muller M, Cohen PD, et al. Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations. *J Clin Epidemiol* 1998;51(11):1055-68.
9. McQueen FM, Doyle A, Reeves Q, et al. Bone erosions in patients with chronic gouty arthropathy are associated with tophi but not bone oedema or synovitis: new insights from a 3 T MRI study. *Rheumatology* 2014;53(1):95-103.
10. Rapkin BD, Schwartz CE. Toward a theoretical model of quality-of-life appraisal: Implications of findings from studies of response shift. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:14.
11. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Are joints affected by gout also affected by osteoarthritis? *Ann Rheum Dis* 2007;66(10):1374-7.

UIT DE LITERATUUR

Heidi Van de Keere

STAMCELTRANSPLANTATIE BIJ SCLERODEMIE?

Myeloablatieve autologe transplantatie van hematopoëtische stamcellen geeft een duurzame winst bij patiënten met sclerodermie, met een betere eventvrije en totale overleving. Therapiegerelateerde sterfte en de behoefte aan post-transplantatie-DMARD's zijn lager dan volgens vroegere rapporten in niet-myeloablatieve transplantatie. Dat suggereren althans de resultaten van de SCOT-studie, die werden gepubliceerd in *The New England Journal of Medicine*.

Hoewel de aanpak van systeemsclerose de voorbije decennia evolueerde, is de sterfte, vooral te wijten aan longlijden, de voorbije 40 jaar nauwelijks veranderd. Tal van *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) en *biologics* werden bestudeerd, maar geen ervan heeft een duurzame winst aangetoond. Alleen voor cyclofosfamide, toegediend gedurende 12 maanden, werd een kortetermijnwinst gezien ten opzichte van placebo. Voor heel wat patiënten blijft sclerodermie een fatale aandoening.

Pilotstudies toonden reeds een verbetering van de huidletsels en een stabilisering van de longfunctie na autologe transplantatie van hematopoëtische stamcellen in sclerodermie.

The New England Journal of Medicine publiceert nu de resultaten van de SCOT-studie (*Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation*). In deze studie vergeleken Keith Sullivan en collega's myeloablatie door *total body*-bestraling gevolgd door reconstructie met een CD34+ geselecteerde autograft enerzijds en cyclofosfamide anderzijds. De onderzoekers gingen ervan uit dat myeloablatieve transplantatie zou resulteren in betere langetermijntuitkomsten dan cyclofosfamide. De deelnemers werden van nabij gevolgd gedurende 4,5 jaar met aandacht voor veiligheid en duurzaamheid van de remissie.

Voor deze studie werden volwassenen (18-69 jaar) met ernstige sclerodermie geïncludeerd. Na randomisatie ondergingen ze myeloablatieve autologe stamceltransplantatie (n = 36) of kregen ze cyclofosfamide (n = 39). Het primaire eindpunt, op 54 maanden, was een samengestelde score op basis van een aantal specifieke ziektekenmerken

(sterfte; overleven zonder respiratoir falen, nier- of hartfalen; geforceerde vitale capaciteit, HAQ-score en aangepaste rodnan-huidscore). Deze score bleek na 54 maanden significant beter te zijn in de transplantatiegroep dan onder cyclofosfamide (p = 0,01). In de per-protocolpopulatie (deelnemers die een transplant kregen of die ≥ 9 doses cyclofosfamide kregen), bedroeg de eventvrije overleving na 54 maanden 79% in de transplantatiegroep en 50% in de cyclofosfamidegroep (p = 0,02). Na 72 maanden waren kaplan-meierinschattingen van de eventvrije overleving (74% vs. 47%) en de totale overleving (86% vs. 51%) eveneens in het voordeel van de transplantatie (p respectievelijk 0,03 en 0,02). Na 54 maanden had 9% van de deelnemers in de transplantatiegroep DMARD's opgestart versus 44% in de cyclofosfamidegroep (p = 0,001).

De therapiegerelateerde sterfte in de transplantatiegroep bedroeg 3% op 54 maanden en 6% na 72 maanden. In de cyclofosfamidegroep werden geen therapiegerelateerde overlijdens genoteerd.

De auteurs besluiten dat myeloablatieve autologe hematopoëtische-stamceltransplantatie een duurzame winst biedt bij patiënten met sclerodermie, met een betere eventvrije en totale overleving, dit evenwel ten koste van een naar verwachting grotere toxiciteit. De therapiegerelateerde sterfte en behoefte aan DMARD's na transplantatie waren lager dan vermeld in vroegere rapporten over niet-myeloablatieve transplantatie.

Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablatieve autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med* 2018;378:35-47.

WAT IS DE WAARDE VAN SUBACROMIALE DECOMPRESSIE?

Een Brits onderzoeksteam voerde een gerandomiseerde studie om de efficaciteit te evalueren van arthroscopische subacromiale decompressie bij personen met subacromiale pijnklachten. *The Lancet* publiceerde de resultaten.

Pijnlijke schouders vormen een belangrijk medico-economisch probleem. In het Verenigd Koninkrijk zijn deze schouderklachten verantwoordelijk voor 2,4% van alle raadplegingen in de eerste lijn. In de VS tellen ze voor 4,5 miljoen artsenraadplegingen per jaar. In meer dan 70% van alle pijnlijke schouderklachten betreft het subacromiale pijn met een impact op de professionele en huishoudelijke activiteiten, en een niet onbelangrijk kostenplaatje voor medische zorg en afwezigheid op het werk.

Aan de basis van subacromiale pijn ligt vaak een mechanisch contact tussen de *rotator cuff*-pezen en het overliggende acromion. Ontsteking van slijmbeurs en pezen van de schouder resulteert in zwelling met een vernauwing van de subacromiale ruimte. De vernauwing bevordert fysiek contact tussen de structuren, vooral in bepaalde posities van de arm. Dit wordt ook *impingement* genoemd.

Hoewel heel wat patiënten met subacromiale pijn worden behandeld met een goed reageren op conservatieve therapie, wordt er regelmatig geopteerd voor heilkunde. Heilkunde beoogt decompressie van de subacromiale ruimte door arthroscopische wegname van uitstekend bot of week weefsel. Het aantal ingrepen voor subacromiale decompressie nam in het VK toe van 2.523 in 2000 tot 21.355 in 2010. Toch blijft er onzekerheid bestaan over de doeltreffendheid van de ingreep.

David Beard en collega's voerden een multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie uit om de doeltreffendheid van de ingreep te evalueren en om een beter zicht te krijgen op het mechanisme van heilkundige decompressie. Ze rekruteerden patiënten van 51 chirurgen in 32 ziekenhuizen verspreid over het VK. De deelnemers hadden subacromiale pijnklachten gedurende minstens drie

maanden, met intacte *rotator cuff*-pezen die in aanmerking kwamen voor een arthroscopische ingreep, na conservatieve therapie, met inbegrip van oefentherapie en minstens een corticoïdinjectie.

Na randomisatie (1:1:1) kregen de deelnemers ofwel arthroscopische subacromiale decompressie (n = 106), een arthroscopisch onderzoek zonder decompressie (n = 103) of geen interventie (n = 104). In beide interventiegroepen werd de deelnemers niet verteld of er al dan niet decompressie zou gebeuren.

Na zes maanden waren gegevens inzake *Oxford Shoulder Score* beschikbaar voor 90 patiënten in de decompressiegroep, voor 94 in de alleen-arthroscopiegroep en voor 90 in de geen-interventiegroep. De gemiddelde *Oxford Shoulder Score* verschilde na 6 maanden niet significant tussen beide interventiegroepen (32,7 punten na decompressie versus 34,2 punten in de alleen-arthroscopiegroep ($p = 0,3141$)). Beide interventiegroepen toonden een verschil ten opzichte van niet-interventie, maar dat verschil was klinisch niet belangrijk.

De onderzoekers besloten dat de interventiegroepen betere uitkomsten toonden dan niet-interventie, maar dat de verschillen niet klinisch belangrijk waren. Bovendien bleek heilkundige decompressie geen extra winst te bieden ten opzichte van arthroscopie alleen. De verschillen tussen de interventiegroepen en geen behandeling kan het resultaat zijn van een placebo-effect of van postoperatieve fysiotherapie. Deze bevindingen stellen de waarde van deze ingreep voor deze indicatie in vraag, en deze informatie zouden patiënten moeten krijgen alvorens therapeutische beslissingen te nemen.

Beard DJ, Rees JL, Cook JA et al. Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): a multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomised surgical trial. *Lancet*, online publicatie 20 november 2017

EFFECT ETANERCEPT OP SACRO-ILIACALE LETSELS IN SPONDYLOARTRITIS

Etanercept blijkt een significant beter effect te hebben dan placebo op sacro-iliacale gewrichtsletsels bij patiënten met radiografisch niet-objectiveerbare axiale spondyloartritis. Dat suggereren de resultaten van een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie die in *Annals of the Rheumatic Diseases* verschenen.

Sacro-iliitis bij axiale spondyloartritis (axSpA) wordt typisch geobjectiveerd door radiologie en wordt beschouwd als een beslissend kenmerk van de aandoening. Sacro-iliitis weerspiegelt structurele veranderingen als gevolg van inflammatie, gaande van erosie in een vroeg stadium tot sclerose en ankylose in latere stadia. Radiologisch geobjectiveerde sacro-iliitis wordt weliswaar niet gebruikt als uitkomst in studies met DMARD's, voor een deel omdat de schade vaak pas vele jaren na het ontstaan van de ziekte radiologisch detecteerbaar is. Visualisatie van de sacro-iliacale gewrichten (SIG) via MRI is in dat opzicht een verbetering. Een MRI-scan kan immers reeds inflammatie objectiveren kort na het ontstaan van de ziekte en kan structurele letsels visualiseren, zelfs bij patiënten met niet-radiografische axSpA (nr-axSpA).

Dat maakt dat MRI wellicht beter geschikt is dan de klassieke röntgenfoto om in een gerandomiseerde studie wijzigingen te objectiveren in structurele letsels onder invloed van anti-TNF-therapie.

Walter Maksymowych en collega's hebben een studie op poten gezet waarin ze de impact van etanercept op structurele SIG-letsels bestudeerden, geobjectiveerd via MRI, bij patiënten met nr-axSpA. Na randomisatie kregen de patiënten ofwel etanercept ofwel placebo. In totaal werden MRI-scans van 185 patiënten geëvalueerd (etanercept $n = 88$, placebo $n = 97$). Structurele letsels bij de start en na 12 weken werden geëvalueerd door twee onafhankelijke experts.

Bij de start werden geen significante verschillen in SPARCC SSS-score (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Sacroiliac joints Structural Score*) genoteerd tussen beide groepen. Tussen de start en 12 weken was de verandering in gemiddelde SPARCC SSS-score significant groter onder etanercept dan onder placebo, en dat zowel wat de erosiescore ($-0,57$ vs. $-0,08$; $p = 0,017$) als de *backfill*-score ($0,36$ vs. $0,06$; $p = 0,022$) betreft. *Backfill* staat voor de opvulling van erosies met MRI-tekenen van vetmetaplasie. Een significant verschil in functie van de therapie was ook duidelijk voor de subgroep van patiënten met SIG-inflammatie op MRI (SPARCC-beenmergoedeem ≥ 2); erosie: $-0,81$ vs. $-0,13$ voor etanercept vs. placebo; $p = 0,007$; *backfill*: $0,48$ vs. $0,08$, $p = 0,032$. Een afname in erosie en een toename in *backfill* correleerden met verbetering in meer klinische uitkomsten voor etanercept ten opzichte van placebo.

Maksymowych en collega's concluderen dat een behandeling met etanercept na 12 weken gepaard ging met significant meer afname in erosies en toename in *backfill* ten opzichte van placebo. Dat effect is representatief voor een erg vroege respons op de anti-TNF-therapie. De impact op ziekteprogressie in spondyloartritis dient verder bestudeerd te worden.

Maksymowych WP, Wichuk S, Dougados M et al. Modification of structural lesions on MRI of the sacroiliac joints by etanercept in the EMBARK trial. A 12-week randomized placebo-controlled trial in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:78-84.

BIMEKIZUMAB EN PSORIASISARTRITIS

Bevindingen uit een gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie, gepubliceerd in *Annals of the Rheumatic Diseases*, benadrukken de sleutelrol van IL-17F in chronische weefselinflammatie en ondersteunen de rationale voor dubbele neutralisatie van IL-17A en IL-17F in psoriasisartritis en verwante aandoeningen.

Van pro-inflammatoire cytokines, zoals tumornecrosefactor (TNF) en interleukine 6 (IL-6), is geweten dat ze een cruciale rol spelen in chronische inflammatie. Deze cytokines zijn derhalve belangrijke targets voor therapie in verschillende immuunmediëerde ontstekingsziekten.

Recenter was er ook aandacht voor IL-17A wegens zijn sleutelrol in gewrichts- en huidinflammatie, resulterend in de ontwikkeling van anti-IL-17A-inhibitoren in de behandeling van aandoeningen als psoriasis, psoriasisartritis en spondylitis ankylosans. Niettemin blijft volledige remissie

- ▶ zeldzaam en toont een groot deel van de patiënten slechts een partiële respons of zelfs helemaal geen respons op inhibitoren van deze cytokines.

Het onderzoeksteam rond Sophie Glatt en onze landgenoot Dominique Baeten deed onderzoek naar dubbele cytokine-inhibitie die mogelijk een grotere impact zou hebben op de chronische weefselschade dan moleculen die alleen IL-17A blokkeren. Specifieke aandacht ging naar IL-17F dat voor meer dan 50% structureel vergelijkbaar is met IL-17A en ook een overlappend biologisch effect heeft. Beide cytokines worden door dezelfde celtypes tot expressie gebracht. Ze zijn in overmaat aanwezig in verschillende vormen van weefselinflammatie en werken samen met andere cytokines, zoals TNF, om het inflammatoire proces te versterken. Deze bevindingen leidden tot de hypothese dat dubbele inhibitie van IL-17A en IL-17F zou kunnen resulteren in een grotere onderdrukking van inflammatie.

Glatt en collega's testten deze hypothese uit in vitro en voerden bovendien een gerandomiseerde, placebogecontroleerde *proof-of-concept*-studie bij patiënten met PsA met bimekizumab, een gehumaniseerd monokonaal antilichaam met een krachtig neutraliserend effect op zowel IL-17A als IL-17F. Na randomisatie kregen de patiënten

ofwel bimekizumab (n = 39) of placebo (n = 14). De onderzoekers evalueerden zowel de veiligheid, farmacokinetische eigenschappen en klinische efficaciteit van multiple doses bimekizumab. De onderzoekers stelden vast dat simultane neutralisatie van IL-17A en IL-17F met bimekizumab in vitro de cytokinerespons beter onderdrukt dan inhibitie van IL-17A of IL-17F alleen.

In de klinische studie werd een snelle en duidelijke respons gevonden in zowel de gewrichten als de huid (voor de hoogste drie doses samen vs. placebo in week 8 ACR20-respons 80% vs. 16,7%; PASI 100-respons 86,7% vs. 0%). Deze effecten bleven behouden tot in week 20, zonder onverwacht opduikende veiligheidsproblemen.

De onderzoekers menen te mogen besluiten dat hun bevindingen de hypothese staven dat IL-17F een belangrijke speler is in chronische weefselinflammatie en dat er inderdaad een rationale is voor simultane neutralisatie van IL-17A en IL-17F in psoriasisartritis en verwante aandoeningen.

Glatt S, Baeten D, Baker T et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralization by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomized placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis* 2017 online 23/12/2017

AFBOUWENDE VERSUS VASTE DOSIS METHOTREXAAT PLUS TOCILIZUMAB IN REUMATOÏDE ARTRITIS

Tocilizumab combineren met een progressief afbouwende dosis methotrexaat blijkt niet minder doeltreffend te zijn dan de combinatie met een vaste methotrexatdosis voor een aanhoudende goede respons bij patiënten met reumatoïde artritis. Dat besluiten Christopher Edwards en collega's uit een gerandomiseerde dubbelblinde studie in *Rheumatology*.

De huidige therapie van reumatoïde artritis omvat NSAID's, DMARD's en biologics. DMARD's worden gebruikt om de korte- en langetermijnnuitkomsten van de aandoening te verbeteren. Voor een aantal patiënten volstaat deze therapie. Voor andere patiënten met ernstige reumatoïde artritis en onvoldoende respons op de klassieke DMARD's, kan een biologic in combinatie met methotrexaat (MTX) doeltreffend zijn. Ongeveer een derde van hen onderbreekt MTX echter of is niet erg therapietrouw ten opzichte van MTX, wegens toxiciteit of omdat ze daar zelf voor kiezen. Dat maakt dat ongeveer een derde van de patiënten met reumatoïde artritis onder een biologic dit biologic in monotherapie gebruikt.

Voor tocilizumab is aangetoond dat dit biologic doeltreffend is in monotherapie bij patiënten met MTX-intolerantie of voor wie MTX niet doeltreffend of niet geschikt was. Ook

voor heel andere biologics is aangetoond dat ze doeltreffend kunnen zijn in monotherapie, maar vaak is er een betere respons wanneer ze in combinatie gebruikt worden met MTX.

Vroeger onderzoek (de ACY-RAY-studie) heeft aangetoond dat overschakelen van MTX naar tocilizumab even doeltreffend was als toevoegen van tocilizumab aan MTX bij patiënten met een ontoereikende respons ten opzichte van MTX.

MTX mag dan wel de hoeksteen zijn in de aanpak van reumatoïde artritis. De dagelijkse praktijk leert dat gastro-intestinale last regelmatig optreedt en dat er ook neveneffecten kunnen voorkomen op hematologisch of hepatisch vlak. Deze beperkingen benadrukken hoe belangrijk het is te blijven zoeken naar strategieën die een optimale doeltreffendheid en veiligheid garanderen. ▶

► Concreet wilden Edwards en collega's nagaan of tocilizumab plus traag afbouwende MTX-doses even doeltreffend is en even goed wordt verdragen als tocilizumab plus een vaste dosis MTX voor patiënten met ernstige actieve reumatoïde artritis (DAS 28-score > 5,1) en een ontoereikende respons op MTX (n = 427) maar met een matig/goede respons na 24 weken open label tocilizumab plus open label MTX (n = 272 of 64,4%). Na deze 24 weken werd deze laatste populatie gerandomiseerd naar groep A (dubbelblind; progressief traag afbouwend MTX; n = 136) of groep B (dubbelblind; MTX vaste onderhoudsdosis; n = 136). Tocilizumab bleef behouden in open label. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat een goede tot matige respons behield tussen week 24 en week 60.

De studie werd vroegtijdig onderbroken vanwege ontoereikende rekrutering. Toch werden non-inferioriteitscriteria bereikt.

Het percentage patiënten met een goed tot matige EULAR-respons tot in week 60 was significant groter in groep A (76,5 versus 65,4%; p = 0,036). Een veiligheidsanalyse bracht geen onverwachte veiligheidsproblemen aan het licht.

De auteurs besluiten dat traag progressief afbouwen van MTX bij patiënten met reumatoïde artritis onder tocilizumab niet minder goed scoort dan combineren van een continue stabiele dosis MTX voor het behoud van een goede/matige EULAR-respons. Ze wijzen er nog op dat tocilizumab en MTX in beide groepen goed werden verdragen.

Edwards CJ, Östör JK, Naisbett-Groet B et al. Tapering versus steady-state methotrexate in combination with tocilizumab for rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind trial. *Rheumatology* 2018;57:84-91.

HEUPFRACTUREN VOORKOMEN DOOR BETER TE SCREENEN

Programma's voor systematische screening van het fractuurrisico bij oudere vrouwen lijken haalbaar te zijn en kunnen doeltreffend zijn in de preventie van heupfracturen. Zo suggereren de resultaten van een Britse studie door Elizabeth Lenaghan en collega's in *The Lancet*.

Ondanks effectieve methodes om osteoporose te detecteren en te behandelen met het oog op fractuurpreventie, benadrukken Lenaghan en haar team dat screenen naar het fractuurrisico in het Verenigd Koninkrijk niet courant gebeurt. Het *SCOOP study team* wilde nagaan of een bevolkingscreening kan bijdragen tot een afname van het aantal fracturen bij oudere vrouwen. Hiertoe zetten ze een gerandomiseerde, gecontroleerde studie op poten in een populatie vrouwen tussen 70-85 jaar oud. Concreet wilden ze in deze groep een screeningsprogramma op basis van het *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX) vergelijken met het klassieke beleid. In zeven regio's in het VK (Birmingham, Bristol, Manchester, Norwich, Sheffield, Southampton en York) werden vrouwen gerekruteerd uit 100 huisartsenpraktijken. Vrouwen onder osteoporosetherapie werden uitgesloten, net als vrouwen met dementie of terminaal zieke vrouwen. Het primaire eindpunt was het aandeel vrouwen bij wie zich over een periode van vijf jaar één of meerdere osteoporotische fracturen voordeden. In de screeninggroep werd behandeling aanbevolen in vrouwen met een hoog risico op een heupfractuur, op basis van de FRAX-10 jaarsprobabiliteit. Secundaire eindpunten waren het aantal vrouwen met minstens één heupfractuur of andere fractuur of overlijden, en het effect van screening op het angstgevoel en de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit.

De studie heeft betrekking op de gegevens van 12.483 vrouwen van wie er na randomisatie 6.233 in de screeninggroep terecht kwamen tussen april 2008 en juli 2009. Op basis van FRAX werd osteoporosetherapie aanbevolen aan 898 (14%) van de 6.233 vrouwen. Het gebruik van osteoporosemedicatie was aan het einde van jaar 1 groter in de screeninggroep dan in de controlegroep (15% vs. 4%), met vooral een groter gebruik (78% na 6 maanden) in de screeningssubgroep met een hoog risico. Screening reduceerde het primaire eindpunt, met name de incidentie van alle osteoporosegerelateerde fracturen, niet significant (*hazard ratio* [HR] 0,94; p = 0,178), noch de totale incidentie van alle klinische fracturen (0,94; p = 0,183), maar screening reduceerde wel significant de incidentie van heupfracturen (0,72; p = 0,002). Voorts vonden de onderzoekers geen evidentie voor verschillen in sterfte, angstgevoel of levenskwaliteit.

De auteurs besluiten dat een systematisch bevolkingsbreed programma dat screent naar het fractuurrisico bij oudere vrouwen in het VK haalbaar is en effectief kan zijn om het aantal heupfracturen terug te dringen.

Lenaghan E, Cooper C, Clarke S et al. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. *Lancet* online 15 december 2017.

Traumeel®; Gel KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING 100 g gel bevat: Arnica montana radix D3 1,5 g; Calendula officinalis Ø 0,45 g; Hamamelis virginiana Ø 0,45 g; Echinacea Ø 0,15 g; Echinacea purpurea Ø 0,15 g; Chamomilla Ø 0,15 g; Symphytum officinale D4 0,1 g; Bellis perennis Ø 0,1 g; Hypericum perforatum D6 0,09 g; Millefolium Ø 0,09 g; Aconitum napellus D1 0,05 g; Belladonna D1 0,05 g; Mercurius solubilis D6 0,04 g; Hepar sulphur D6 0,025 g. Hulpstoffen: Carbomerum 980NF,

Traumeel® gel	PP
50g	€ 12,95
100g	€ 19,95

Natrii hydroxipurificata, **F A R M A - V O R M** Gel **G E G E V E N S** Traumeel gel pathisch gevoor uitwenaandoeninbewegingsapinbegrip van nende behanmilde of mamilde pijn en van spieren en **Dosering:** De ('s morgens en dien nodig vagen. Indien de aanhouden behandeling, te worden ge**T o e d i e -** Cutaan geis uitsluitend uitwendig gede gel aan op delen plekken. **caties:** Overvoor een van bestanddelen Overgevoeplanten van sietenfamilie **Bijzondere wingen en bij gemijd**



**NIEUW
FORMAAT
100G**



REGISTERED
R
HO-BE500960

dum, Aqua Ethanolum. **CEUTISCHE KLINISCHE** Indicatie: is een homeoneesmiddel dig gebruik bij gen van het paraat, met de ondersteu deling van tige trauma's, ontsteking gewrichten. gel 2x per dag 's avonds), inker aanbrensymptomen na 1 week dient een arts raadpleegd. **ningswijze:** bruik. De gel bestemd voor bruik. Breng de te behan**Contra-indi** gevoeligheid de werkzame of hulpstoffen. ligheid voor de Compo(Asteraceae). **waarschu** **voorzorgen** **bruik:** Vercontact met ogen, slijmvliezen, open wonden of bes chadigde huid. Mag gel op een in huid worden gebracht. Bij huidinfectie te worden **Bijwerkin** zeldzame geallergische (overgevoelig (bij minder

en tate a an tekenen van dient een arts geraadpleegd. **gen:** In zeer vallen kunnen huidreacties heid) optreden

dan 1 op 10 000 gebruikers). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Heel Belgium nv, 9031 Drogen (Gent) **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** HO-BE500960 **AFLEVERINGSWIJZE** Vrij verkrijgbaar geneesmiddel **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** Januari 2017. Meer informatie op aanvraag beschikbaar.

-Heel

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

HERSENSCHUDDINGEN IN DE SPORTWERELD

Laurent Simar¹, Jean-François Kaux^{1,2}

1. Medische commissie Belgische Rugby Bond en *Ligue Belge Francophone de Rugby*

2. SportS², CHU de Liège

Een hersenschudding is een ernstige, zeer onderschatte aandoening, die catastrofale complicaties met zich mee kan brengen. Gelukkig is dat slechts zelden het geval. Een vroege diagnose, een aangepaste behandeling en beheeren van eventuele complicaties zijn de belangrijkste actielijnen. Voor de implementatie van preventieve strategieën, aangepast aan de specifieke kenmerken van elke sport, moet de hele sportwereld informatie krijgen, moeten de betrokkenen worden opgeleid volgens hun niveau en moet het reglement eventueel worden aangepast volgens de specifieke eigenschappen van elke sport. Er bestaan therapeutische maatregelen waarvan de waarde bewezen is.



INLEIDING

Een hersenschudding is een aandoening die artsen en chirurgen al lang zorgen baart. De eerste beschrijvingen van hersentrauma's zijn te vinden in het Egyptische Papyrus Edwin Smith uit 1650 voor Christus. Hippocrates (460-370 voor Christus) spreekt erover in zijn Aforismen. De term *commotio cerebri* werd voor het eerst vermeld in een van de 200 manuscripten die worden toegeschreven aan Abū Bakr Muhammad ibn Zakariyyā al-Rāzī, een Iraanse wetenschapper die leefde rond 900 na Christus. Ambroise Paré (1510-1590) wijdt er een volledig hoofdstuk aan in zijn Boek X.

Hersenschuddingen zijn ook een actueel onderwerp. In het rugby zijn er bijvoorbeeld Shontaye Hape (Nieuw-Zeelandse

speler) en Marie-Alice Yahé (Franse speelster, kapitein van het Franse team op haar 15) die er voortijdig mee gestopt zijn, en Wenceslas Lauret (12 selecties voor de Franse ploeg), die het seizoen vroegtijdig heeft moeten onderbreken. In 2014 heeft de spectaculaire zaak-Florian Fritz (toen speler bij Stade Toulousain) de krantenkoppen gehaald in Frankrijk en ver daarbuiten. Onlangs heeft ook Jamie Cudmore zijn voormalige club (ASM Clermont Auvergne, kampioen 2017) ervan beschuldigd hem te hebben laten spelen hoewel hij een hersenschudding had. Ook in het voetbal zijn er tal van voorbeelden. Op 7 juni 2013 heeft Vincent Kompany een volledige helft België-Servië gespeeld hoewel hij na een botsing met de Servische doelman knock-out op de grond is gevallen met een bloedneus. Op 5 oktober 2014 heeft Thibaut Courtois een hersenschudding opgelopen en moest hij het veld verlaten na 25 minuten. Vijf dagen later

werd hij alweer opgesteld tegen Andorra. Dries Mertens kreeg te maken met een hersenschudding waarbij hij het bewustzijn gedurende meer dan een minuut heeft verloren.

De filmwereld besteedt er zelfs aandacht aan. *Concussion* is een film met Will Smith die het verhaal beschrijft van een patholoog-anatoom, dr. Omalu, die de strijd aangaat met de machtige Amerikaanse voetballiga. Die wil zijn studies over CTE (*chronic traumatic encephalopathy*), een langetermijncomplicatie van een hersenschudding, immers laten verdwijnen.

EPIDEMIOLOGIE

Er zijn maar weinig epidemiologische gegevens. Die hangen uiteraard sterk af van de beoefende sport, maar ook van de leeftijdsgroep, het competitieniveau, het geslacht van de sporter enz. Er zijn cijfers gaande van 0,1 tot 21,5 per 1.000 blootgestelde sporters (1). In het wereldkampioenschap rugby van 2015 bedroeg de incidentie 12,5 per 1.000 spelers per matchuur (2). Het risico zou hoger zijn bij vrouwen dan bij mannen. Daar worden verschillende verklaringen voor gegeven: anatomische verschillen (massa van het hoofd-neksegment), verschil in kracht van de nekspieren, neuroprotectief effect van oestrogeen enz. (3).

DEFINITIE

Een hersenschudding is een traumatisch hersenletsel dat wordt veroorzaakt door biomechanische krachten als gevolg van een directe (op het hoofd) of indirecte (elders op het lichaam) schok. Acceleratie-deceleratiesensoren in de helm van *American football*-spelers van de *National Football League* (NFL) hebben waarden van 20 tot 30G gemeten. De symptomen moeten spontaan verdwijnen (in enkele minuten tot uren) en het klinische beeld kan niet worden toegeschreven aan inname van alcohol, drugs of geneesmiddelen, een andere verwonding of comorbiditeit (psychiatrische aandoening enz.) (4).

KLINISCHE PRESENTATIE

De symptomen kunnen in twee groepen worden ingedeeld: duidelijke tekenen (bewustzijnsverlies – slechts 10% van de gevallen – posturale tonische aanvallen, epilepsieaanvallen) en suggestieve tekenen (evenwichts-, geheugen-, gedrags-, gezichtsstoornissen enz.). Soms treden de symptomen pas op na enkele uren (4).

BELANG VAN AANVULLENDE ONDERZOEKEN

Het klassieke beeldvormingsonderzoek is zinloos. Er kunnen enkel geassocieerde aandoeningen (schedelfractuur enz.) mee worden uitgesloten (**Tabel 1**).

Tabel 1: Indicaties voor beeldvorming bij een craniaal trauma tijdens contactsport [gewijzigd, consensusconferentie 2012 (5)].

Focaal neurologisch uitvalsverschijnsel
Retrograde amnesie gedurende meer dan 30 minuten
Glasgowscore 2 uur na het trauma lager dan 15
Vermoeden van open schedelfractuur of indeukingsfractuur
Tekenen van fractuur van de schedelbasis (hemotympanum, bilaterale periorbitale ecchymose), drainage van cerebrospinaal vocht via het oor of de neus
Val van een hoogte van meer dan een meter
Meer dan één episode van braken bij een volwassene
Posttraumatische convulsies

Andere mogelijke aanvullende onderzoeken zijn: functionele MRI, bepaling van markers (*ApoE4*, *ApoE4 promotor gene*, tau-polymerase) en genetische typering (de snelheid van herstel zou ervan afhangen). In de courante praktijk kunnen die onderzoeken echter niet worden aangevraagd en worden ze enkel gebruikt voor onderzoeksdoelinden (4).

COMPLICATIES

OP KORTE EN MIDDELLANGE TERMIJN

Op korte termijn vermindert een hersenschudding het prestatievermogen en stijgt het risico op secundaire blessures (slecht neerkomen bij vallen, ongepast gedrag enz.).

Bij jonge sporters – kinderen en jongvolwassenen – kan ook een tweede-impactsyndroom optreden (6). Dat is een zeldzame maar catastrofale complicatie als gevolg van een tweede schok voor de patiënt volledig is hersteld, waardoor de hersendoorbloeding wordt ontregeld, de intracraniale druk stijgt en er evolutie naar inklemming kan optreden. De sterfte bij een tweede-impactsyndroom bedraagt 50% (7).

Op middellange termijn kunnen sporters na een hersenschudding een goedaardige paroxismale positiegebonden duizeligheid vertonen, waarschijnlijk door mobilisering van otolieten tijdens de schok.

OP LANGE TERMIJN

Op lange termijn en in geval van herhaalde hersenschuddingen kunnen de hersenen evolueren naar degeneratieve situaties. De bekendste is de ziekte van Parkinson, maar ook andere vormen van dementie, waaronder de ziekte van Alzheimer, lijken ermee in verband te kunnen worden gebracht. Sinds de jaren twintig wordt een chronische posttraumatische encefalopathie (*dementia pugilistica* of *punch drunk syndrome*) klinisch beschreven (8). Conselis heeft er in 1973 een pathologisch-anatomische beschrijving van gegeven en in 2002 werd het officieel 'ontdekt' door Omalu (gepubliceerd in 2005) (9). Die complicatie staat nu sterk in de belangstelling sinds de juridische

schikking die de NFL in 2013 heeft getroffen met spelers om hun neurologische restletsels te dekken (aanvankelijk 765 miljoen dollar, daarna meer dan een miljard) (bron: *New York Times* 29/08/2013).

BEHANDELING

De consensusconferentie raadt rust aan tot de symptomen verdwenen zijn (4). De duur van de rust hangt af van de evolutie van de patiënt.

De eerste rustperiode bedraagt 24-48 uur (lichamelijke en geestelijke) rust. Zodra de symptomen van de hersenschudding verdwenen zijn, mag de sporter weer lichte aerobe lichamelijke activiteiten verrichten. Een snelle hervatting van de fysieke activiteit zou zelfs het herstel bevorderen (10). Het zou echter kunnen dat dat paradigma in een nabije toekomst zal veranderen, maar op dit ogenblik is er nog niet genoeg bewijs voor. Relatieve rust blijft evenwel wenselijk gedurende minstens een week.

Als de symptomen niet terugkeren, volgt de sporter de verschillende stappen van het programma voor het hervatten van de normale activiteit (**Tabel 2**). Elke stap moet gedurende minstens 24 uur worden gevolgd. Hij mag pas overschakelen naar de volgende stap als er geen symptomen optreden. De sporter moet daarbij worden begeleid door een multidisciplinair team: arts, kinesitherapeut, trainer, ouders enz.

Sporters jonger dan 18 jaar moeten bijzondere aandacht krijgen aangezien het herstel van de hersenen veel langer duurt. Er zijn nog geen op evidentie gebaseerde gegevens, maar toch is voorzichtigheid geboden. Een rustperiode van minstens twee weken is raadzaam (4). Sommige federaties raden zelfs aan om de eerste drie weken niet te sporten

Tabel 2: Strategie voor progressieve sporthervatting (4).

1. Rustperiode: dagelijkse activiteiten die geen symptomen uitlokken (geleidelijke hervatting van de activiteiten: werk, school)
2. Lichte aerobe oefeningen: wandelen, statisch fietsen met een trage of matige snelheid, geen weerstandoefeningen (stijging hartfrequentie)
3. Specifieke oefeningen voor de beoefende sport: loop- of schaatsroutine, activiteiten zonder risico op schokken op het hoofd (extra bewegingen)
4. Trainingsroutines zonder contact: de trainingsroutines opdrijven (passes); de sporter mag beginnen met weerstandtraining (oefeningen, coördinatie en verbetering van de reflexen)
5. Praktijk met contact: na groen licht van de arts deelname aan normale training (vertrouwen herstellen, evaluatie van de functionele capaciteiten door het trainersteam)
6. Weer competitie

alvorens het programma voor sporthervatting wordt opgestart, of raden aan dat toe te passen op spelers jonger dan 20 jaar. In geval van een nieuwe hersenschudding binnen 12 maanden moet het advies van een specialist worden gevraagd voor de sporter aan dat programma mag beginnen. Tijdens het programma wordt een consultatie bij een specialist aanbevolen vóór stap 5. De conferentie van Berlijn raadt aan om dan neuropsychologische tests uit te voeren. Daarvoor bestaan gevalideerde digitale tests (CogSport, Impact, SAC, Headminder enz.). Het klinische belang ervan is bewezen (4). Bepaalde behandelingen kunnen daaraan worden toegevoegd, zoals vestibulaire kinesitherapie in geval van positiegebonden duizeligheid.

PREVENTIE

Er kan een preventiestrategie worden ingevoerd, waarbij rekening moet worden gehouden met de specifieke eigenschappen van elke sport.

HET VOORBEELD VAN RUGBY

Statistieken tonen aan dat de helft van de hersenschuddingen optreden tijdens een *tackle* en 20% tijdens een *ruck*. Het betreft dus vooral technische oorzaken (ongeacht het spelniveau), maar het kan ook gaan om een spelongeval (6,7%) (enquête EAMTOP14, bron: *Fédération Française de Rugby*). Andere voorbeelden zijn onvoldoende lichamelijke voorbereiding en onvoldoende herstel na een blessure (bijvoorbeeld te snelle hervatting na een schouderblessure, blijvende pijn, vermijden van een *tackle* aan die kant) (11).

Een aanpassing van het reglement zal niet volstaan (12). De trainers moeten er dus toe worden aangezet om de spelers te doen oefenen, te leren tackelen en om hun een doeltreffende en regelmatige *core stability* aan te leren. De spelers moeten ook leren hoe ze symmetriefouten bij het tackelen moeten herkennen en corrigeren. Ook moeten ze leren hun ogen open te houden, hun hoofd recht te houden, de juiste kant te kiezen en de tegenpartij te analyseren. De scheidsrechters moeten zich meer bewust worden van de gevolgen van een *ruck* en een *maul* en zouden een schouderaanval of een hoge *tackle* strenger moeten bestraffen. Er zijn echter helaas nog geen gegevens om de waarde van die maatregelen te evalueren.

Een vraag die zeer vaak terugkomt, betreft het materiaal. Een rugbyhelm beschermt niet voldoende tegen een hersenschudding. Soms zal de helm de zaken nog verergeren omdat de spelers nog harder doorgaan vanwege een vals gevoel van bescherming. Een helm beschermt enkel tegen wonden, schaafwonden en hematoom van de oorschelp. In sommige sporten zouden er aanwijzingen zijn van een zekere bescherming, maar enkel in bepaalde omstandigheden (jonge ijshockeyspelers enz.). Die gegevens moeten



Statistieken tonen aan dat de helft van de hersenschuddingen optreden tijdens een tackle en 20% tijdens een ruck.

is bij professioneel rugby en rugby van hoog niveau. Die strategie vereist gespecialiseerd medisch personeel dat is opgeleid voor de behandeling van hersenschudding, en toegang tot video. Elke fase wordt ondersteund door een aangepast formulier (HIA1 tot 3). De verschillende programma's en de daarmee samenhangende documenten zijn te vinden op de website van WR (typ *playerwelfare* in uw favoriete zoekmachine).

Voor amateurrugbyspelers (Belgische situatie) raadt de WR gewoon *Recognize and Remove* aan. Dat betekent dat het

nog worden aangevuld en bevestigd door andere studies (13). Bepaalde gegevens tonen echter aan dat het dragen van een gebitsbeschermer bescherming kan bieden (waarschijnlijk dankzij factoren die te maken hebben met de nekspier-tonus) (14).

BEHANDELING OP HET TERREIN

Op het terrein zijn er praktische evaluatietechnieken nodig om een beslissing te nemen met betrekking tot de behandeling. De SCAT5 (14) is een schaal die regelmatig wordt bijgewerkt (5e editie) en die samen met verschillende sportfederaties werd ontwikkeld. Het is een praktische, gestandaardiseerde, gevalideerde schaal, waarmee de spelers meteen (na de wedstrijd) en tijdens de eerste 48 uur kunnen worden geëvalueerd.

HET VOORBEELD VAN RUGBY

De internationale rugbyfederatie (*World Rugby* – WR) zet sinds verschillende jaren maximaal in op de gezondheid van de spelers. Het centrale onderwerp is hersenschudding. De federatie heeft een volledig informatie- en opleidingsprogramma opgesteld met gestandaardiseerde behandelingsprogramma's. Ze verspreidt informatie voor het grote publiek en geeft opleidingen op meerdere niveaus voor alle betrokkenen (medisch personeel, coaches, managers, ouders, scheidsrechters enz.).

Voor de behandeling op het terrein heeft de WR een strategie in drie fasen uitgewerkt (**Tabel 3**), die enkel geïndiceerd

Belgische reglement opnieuw moet worden aangepast en dat er meer moet worden ingezet op algemene informatie (ouders, spelers, teammanagers, clubverantwoordelijken enz.) en opleiding van de naaste betrokkenen (teamkinesitherapeuten, scheidsrechters, trainers enz.). Er is dus nog veel werk aan de winkel. Hoewel er al veel inspanningen werden geleverd, weet het grote publiek nog niet genoeg over hersenschuddingen. Er circuleren nog altijd misvattingen bij sporters en in hun naaste omgeving, zoals 'geen hersenschudding indien niet knock-out'. In elk geval wordt een consultatie bij een specialist (sportarts die is opgeleid in het diagnosticeren en behandelen van een hersenschudding, neuroloog enz.) aanbevolen.

CONCLUSIE

Een hersenschudding is een ernstige aandoening die niet mag worden verwaarloosd. Met een goede behandeling

Tabel 3: Behandeling van hersenschudding bij professioneel rugby (bron World Rugby – <http://playerwelfare.worldrugby.org/concussion>).

Fase 1: tijdens de match (*Head Injury Assessment 1* – HIA1) met criteria voor definitieve vervanging (criterium 1) en tijdelijke vervanging van 10 minuten (criterium 2), toegang tot video, aanduiden van een arts die verantwoordelijk is voor de HIA1-test (wedstrijdarts)

Fase 2: na de wedstrijd (HIA2), formulier afgeleid van de SCAT5

Fase 3: na 48 uur of 2 nachten slaap (HIA3), opsporing van een hersenschudding met late symptomen

zal een hersenschudding volledig genezen. Zonder goede behandeling kunnen er echter catastrofale gevolgen zijn, vooral bij jonge sporters van wie de hersenen nog in ontwikkeling zijn, zowel op korte termijn (soms gaande tot overlijden) als op lange termijn (met een zeer negatieve weerslag op de levenskwaliteit van ex-sporters). Een goede behandeling betekent onder meer algemene informatie en een degelijke opleiding van de verschillende betrokkenen volgens hun niveau en betrokkenheid. De huidige richtlijnen zijn voldoende onderbouwd en worden regelmatig herzien tijdens consensusconferenties (4). De SCAT5 is een gevalideerd diagnostisch instrument (15). De enige aanvaardbare houding is een speler met een hersenschudding (of bij wie een hersenschudding wordt vermoed) van het veld halen en hem zo behoeden voor een tweede impact. Daarna moet de sporter een specifiek en begeleid programma volgen voor sporthervatting. Dat programma verzekert een optimaal herstel en verkleint het risico op restletsels op lange termijn. De behandeling is multidisciplinair en dient te gebeuren door mensen die een goede opleiding hebben genoten. Preventiestrategieën zijn mogelijk en moeten worden aangepast aan de specifieke eigenschappen van de sport in kwestie.

Referenties

1. Clay MB, Glover KL, Lowe DT. Epidemiology of concussion in sport: a literature review. *J Chiropr Med* 2013;12(4):230-51.
2. Fuller CW, Fuller GW, Kemp SP, Raftery M. Evaluation of World Rugby's concussion management process: results from Rugby World Cup 2015. *Br J Sports Med* 2017;51(1):64-69.
3. Covassin T, Elbin RJ. The female athlete: the role of gender in the assessment and management of sport-related concussion. *Clin Sports Med* 2011;30(1):125-31.
4. McCrory P, Meeuwisse W, Dvorak J, et al. Consensus statement on concussion in sport—the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. *Br J Sports Med* 2017;51(11):838-47.
5. Jehlé E, Honnart D, Grasleguen C, et al. Traumatisme crânien léger (score de Glasgow de 13 à 15): triage, évaluation, examens complémentaires et prise en charge précoce chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte. *Ann Fr Med Urgence* 2012 2:199-214.
6. McLendon LA, Kralik SF, Grayson PA, Golomb MR. The controversial second impact syndrome: a review of the literature. *Pediatr Neurol* 2016;62:9-17.
7. Stovitz SD, Weseman JD, Hooks, et al. What definition is used to describe second impact syndrome in sports? A systematic and critical review. *Curr Sports Med Rep* 2017;16(1):50-5.
8. Harrison S, Martland MD. Punch drunk. *JAMA* 1928;91(15):1103-7.
9. Omalu B, DeKosky ST, Minster RL, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery* 2005;57(1):128-34.
10. Grool A, Aglipay M, Momoli F. Association between early participation in physical activity following acute concussion and persistent postconcussive symptoms in children and adolescents. *JAMA* 2016;316(23):2504-14.
11. Gardner AJ, Iverson GL, Williams WH, et al. A systematic review and meta-analysis of concussion in rugby union. *Sports Med* 2014;44(12):1717-31.
12. Rivara FP, Schiff MA, Chrisman SP, et al. The effect of coach education on reporting of concussions among high school athletes after passage of a concussion law. *Am J Sports Med* 2014;42(5):1197-203.
13. Emery CA, Black AM, Kolstad A, et al. What strategies can be used to effectively reduce the risk of concussion in sport? A systematic review. *Br J Sports Med* 2017;51(12):978-84.
14. Winters J, DeMont R. Role of mouthguards in reducing mild traumatic brain injury/concussion incidence in high school football athletes. *Gen Dent* 2014;62(3):34-8.
15. Echemendia RJ, Meeuwisse W, McCrory P, et al. The Sport Concussion Assessment Tool 5th Edition (SCAT5): Background and rationale. *Br J Sports Med* 2017;51(11):851-8.



Sneller mobiel en pijnvrij* na artroscopie



VISCOSEAL® SYRINGE :

- Hyaluronzuur als vervanger van de gewrichtsvloeistof na artroscopie
- Steriel verpakt voor het gebruik in het operatiekwartier
- Een voorgevulde injectiespuit 50 mg Natriumhyaluronaat/10 ml

* Mathies B., *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007; 14 (1): 32-9
Hempfling H., *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007; 15 (5): 537-46

BELGIAN BONE CLUB

OSTEOPOROSE VOOR DE LEEFTIJD VAN 50 JAAR

Alex Van Nieuwenhove, interne redactie

Het jaarlijks in Brussel plaatsvindende *Clinical Update Symposium* van de *Belgian Bone Club* ging deze keer over de botgezondheid van personen jonger dan 50 jaar. Prof. Bruno Lapauw (endocrinologie, UZ Gent) had het over de piekbotmassa, prof. Jean De Schepper (kinderendocrinologie, UZ Gent & VUB) sprak over een lage botmassa bij kinderen en prof. Jean-Marc Kaufman (endocrinologie, UZ Gent) stond stil bij diagnose en risicoevaluatie bij jongvolwassenen. Van deze lezingen vindt u hieronder een samenvatting. Ze werden voorafgegaan door een algemeen literatuuroverzicht van 2017 betreffende osteoporose en gevolgd door casuïstiek. Deze komen hier echter niet aan bod.

PIEKBOTMASSA

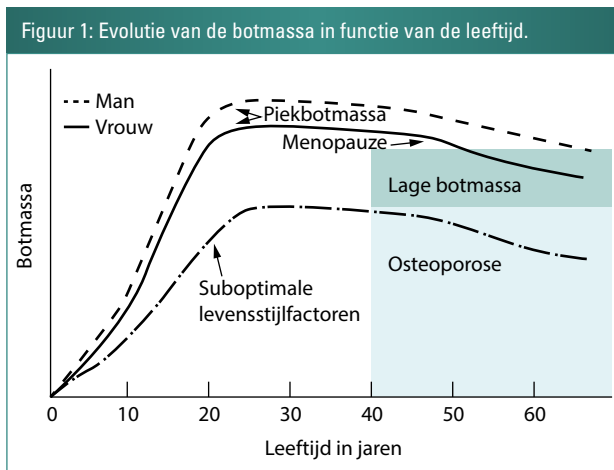
De piekbotmassa zou kunnen worden gedefinieerd als de hoeveelheid bot die er is wanneer een stabiele skelettoestand bereikt is op jongvolwassen leeftijd, al is er geen algemene definitie. De inschatting van het bereiken van de piekbotmassa is namelijk afhankelijk van botkarakteristieken, het geslacht, de anatomische site en het gebruikte meetinstrument. Deze factoren bepalen ook de periode waarin de piekbotmassa behouden blijft en dus een plateau bereikt. Zo is in een longitudinaal Canadees onderzoek vastgesteld dat de leeftijd van personen met een piekbotmassa in de lumbale wervelkolom zich uitstrekt van 19 tot 33 jaar bij mannen en van 33 tot 40 jaar bij vrouwen (1).

hoogte van de distale radius en distale tibia is bijvoorbeeld hoger bij jongens dan bij meisjes (2). Daarom lijkt het Bruno Lapauw beter om de piekbotmassa eerder als een concept te beschouwen in plaats van als een gefixeerde toestand van de botmassa.

Wat duidelijk is, is dat de accretie van botmineraal sterk stijgt gedurende de puberteit en piekt rond 12,5 jaar bij meisjes en rond 14,1 jaar bij jongens (3). In de puberteit wordt 40% van de totale botmassa verworven, in een dus cruciale maar ook kwetsbare periode. Vorming van bot begint wel al tijdens het foetale leven. Op volwassen leeftijd is er aanhoudende remodellering van bot.

Mannen bereiken een wat grotere piekbotmassa dan vrouwen. Een suboptimale levensstijl kan de piekbotmassa sterk beïnvloeden (**Figuur 1**) (4).

Onderzoek met HR-pQCT-scan wijst ook op geslachtsverschillen rond de puberteit. De corticale porositeit ter



Dit neemt niet weg dat genetische componenten een sterke bijdrage leveren aan de bereikte piekbotmassa. De genen zijn verantwoordelijk voor 60 à 80% van de botmassa en het osteoporoserisico. De levensstijl neemt dus 20 à 40% voor zijn rekening (5). De klinische consequenties van een lage piekbotmassa zijn weergegeven in **tabel 1**.

In 2016 heeft de *National Osteoporosis Foundation* aanbevelingen gepubliceerd over het ontwikkelen van de piekbotmassa op basis van een systematische review (4). Uit de bestaande, soms schaarse evidentie komt een positief effect op de piekbotmassa naar voren van de calciuminname en fysieke activiteit, zeker rond de puberteit, en van vitamine D en het gebruik van zuivelproducten (4). Mogelijk is er een ongunstig effect van koolzuurhoudende dranken (4).

LAGE BOTMASSA BIJ KINDEREN

DXA-scans worden het vaakst aangewend voor de bepaling van de botmassa bij kinderen, ondanks de beperkingen van de techniek. Voor de beoordeling is een meting van het totale lichaam vereist of van de lumbale wervelkolom, want de andere sites vertonen te veel variatie.

De huidige definitie van osteoporose bij kinderen is vastgelegd tijdens een conferentie van de *International Society of Clinical Densitometry* in 2013 (8). Die berust

op een afwijking van de BMD van -2 standaarddeviaties of meer voor de leeftijd. Maar dan is er minstens nog een correctie nodig in functie van de lengte van het kind. Voor Hologic 12.1-toestellen is de correctie online te berekenen op <https://bmdcs.nichd.nih.gov/zscore.htm>. Densitometrische criteria volstaan echter niet voor de diagnose. Er dient ook een vertebrale compressiefractuur (> 20% van de lengte) te bestaan of een significante fractuurvoorgeschiedenis (> 2 fracturen van de lange beenderen op de leeftijd van 10 jaar of > 3 op 19 jaar).

Een lage botmassa komt relatief frequent voor bij kinderen als gevolg van heel wat chronische aandoeningen, op elke kinderleeftijd, in het bijzonder wanneer voor die aandoeningen langdurig gebruik van glucocorticoïden vereist is. De screening en monitoring voor lage botmassa zijn specifiek voor elke aandoening (osteogenesis imperfecta, spierdystrofie van Duchenne, mucoviscidose, inflammatoire darmziekten, turnersyndroom, kanker,...). Klinisch kunnen die fracturen optreden na een minimaal trauma of bij normale activiteiten, zoals omdraaien in bed, kinesitherapie of aankleden. Chronische bot- of rugpijn kan ook een klinisch teken zijn.

Voor de medische uitwerking van een kind met osteoporose is in eerste instantie een anamnese en klinisch onderzoek nodig. In de anamnese is speciale aandacht vereist voor familiale aandoeningen, chronische ziekten, voeding, immobiliteit, gehoor, enz. Specifieke aandachtspunten bij het klinisch onderzoek zijn blauwe sclerae, afwijkingen van tanden en huid, hyperlaxiteit van de gewrichten, botvormingen (kyfose), stadium van Tanner, lengte en BMI. Bijkomend onderzoek bestaat uit een DXA-scan van de lumbale wervelkolom en het gehele lichaam, radiografie van de laterale wervelkolom en standaardlabtesten.

Algemene maatregelen, zoals dieet en levensstijl, dienen bepleit te worden voor alle chronisch zieke kinderen met een osteoporoserisico. Specifieke omstandigheden (glucocorticoïdentherapie, langdurige immobilisatie, familiale osteoporose) kunnen bijdragen aan de beslissing tot behandelen met de bisfosfonaten pamidronaat of zoledronaat.

Tabel 1: Klinisch belang van de piekbotmassa (4, 6, 7).

• Een lage aBMD en kleine afmetingen van corticaal bot zijn geassocieerd met de fractuurkans bij kinderen
• Een lage botsterkte vroeg in het leven is geassocieerd met het fractuurrisico later in het leven, ongeacht fysieke activiteit en valincidentie
• Lage piekbotmassa = risicofactor voor osteoporose
• Evolutie van botkenmerken <ul style="list-style-type: none"> - als laag gedurende de kinderjaren, dan blijft het waarschijnlijk laag tijdens de adolescentie - in prospectieve studies worden correlatiecoëfficiënten over de tijd gevonden van 0,5 tot 0,9 afhankelijk van skeletsite (en meetinstrument)

Tabel 2: Secundaire oorzaken van osteoporose.

Chronisch en inflammatoir	Inflammatoire darmziekte	Malabsorptie
	Coeliakie	Hiv
	Nefropathieën	Orgaantransplantatie
	Mucoviscidose	Bindweefselziekten
	(Juveniele) reumatoïde artritis	Thalassemie
	Systemische mastocytose	Leukemie
Endocrien	Type 1-diabetes	Cushingsyndroom
	Hypovitaminose D	Hypoparathyroïdie
	Hypogonadisme (amenorree, turnersyndroom, anorexia nervosa)	
	Hyperthyroïdie	Zwangerschap
Neuromusculair en metabool	Ziekte van Duchenne	Galactosemie
	Ziekte van Gaucher	Glycogeenstapelingsziekte
	Hemochromatose	Marfansyndroom
Medicatie	Glucocorticoïden	Glitazones
	Protonpompinhibitoren (chronisch)	
	Anti-epileptica	Ciclosporine
	Aromatase-inhibitoren, depot MPA	GnRH-inhibitoren
	Hooggedoseerde thyroxine	Heparine (lange termijn)
	Cytotoxische chemotherapie	HAART

DIAGNOSE EN RISICO-INSCHATTING BIJ JONGVOLWASSENEN

Jean-Marc Kaufman raadt aan het label 'osteoporose' bij jongeren niet te gebruiken wanneer er enkel een lage botmassa is zonder onderliggende ziekte of duidelijke evidentie voor fragiel bot. Dat kan dan alleen maar psychologische stress en een impact op de dagelijkse levenskwaliteit als gevolg hebben en ook aanleiding geven tot ongepaste therapie en andere consequenties, zoals verzekeringsproblemen.

Bij jongvolwassenen tussen 20 en 50 jaar is osteoporose slecht gedefinieerd. Het onderscheid is moeilijk tussen enerzijds gezonde jonge volwassenen van wie de blijkbaar lage aBMD een lage piekbotmassa weerspiegelt in verhouding tot hun lichaamslengte, hun leeftijd bij puberteit, hun genetische achtergrond of hun omgeving tijdens de groei, zonder dat dit noodzakelijk met een pathologische toestand gepaard gaat, en anderzijds echte osteoporose met fragiel bot op jonge leeftijd als gevolg van een veranderde botmodellering tijdens en na de groeiperiode.

In deze context is bijvoorbeeld vastgesteld dat fracturen bij gezonde jongeren verband kunnen houden met een

ongunstige geometrie van hun bot, maar niet met hun volumetrische botmineraaldichtheid gecorrigeerd voor de grootte van het bot. De mechanismen die een rol spelen bij fracturen zijn anders bij kinderen dan bij volwassenen (9). Daarnaast blijken constitutioneel magere meisjes vaak een lage botmassa te hebben geassocieerd met kleine botafmetingen en makkelijk brekend bot, terwijl de botbouw normaal blijft (10).

Als definitie van lage botmassa bij jongvolwassenen wordt een Z-score kleiner dan -2 aangenomen, net zoals bij kinderen, althans in standpunt van de *International Society of Clinical Densitometry* uit 2007. Dit omdat de T-scores en Z-scores voor de aBMD in die leeftijdsgroep gelijkaardig zijn. Een werkgroep van het IOF stelt echter een diagnose op basis van een T-score minder -2,5 voor ter hoogte van wervelkolom of heup. Dit om coherentie met de WHO-definitie na te streven, die ook op de T-score gebaseerd is. Van gezonde vrouwen tussen 30 en 40 jaar heeft 0,5% een T-score \leq -2,5. Bij jonge personen met een chronische ziekte kan die prevalentie tussen 15 à 50% liggen.

Toch staat bij jongvolwassenen de relatie tussen aBMD en fractuurrisico niet goed vast. Die relatie kan verschillen

in functie van de onderliggende secundaire oorzaak. Instrumenten zoals de FRAX-score, die gebruikmaken van klinische risicofactoren om de fractuurkans te voorspellen, zijn niet gevalideerd in deze populatie en zouden niet aangewend mogen worden bij jongvolwassenen.

In afwezigheid van secundaire oorzaken (**Tabel 2**) kan het optreden van fragiliteitsfracturen in combinatie met een T-score onder -2,5 wijzen op genetische of idiopathische osteoporose.

Een aBMD-waarde laat voorts niet toe om een onderscheid te maken tussen osteoporose en osteomalacie.

De diagnose blijft een uitdaging als er geen bekende chronische ziekte is, omdat er een grijze zone bestaat, nog binnen een gezonde populatie. Bovendien kunnen tot 30% van de gezonde jonge vrouwen en tot 50% van de gezonde jonge mannen een voorgeschiedenis hebben van een fractuur, gewoonlijk van traumatische aard, en niet zelden zelfs van multiple fracturen. Indicaties voor DXA dienen daarom toch voldoende selectief te blijven. De hoeksteen van de aanpak berust op een agressief zoeken naar en behandelen van secundaire oorzaken van osteoporose. Die zijn namelijk toch vaak aanwezig én behandelbaar. Idiopathische osteoporose is een exclusiediagnose waarvoor thans geen vaststaande therapeutische optie beschikbaar is.

Referenties

- Berger C, Goltzman D, Langsetmo L, et al. Peak bone mass from longitudinal data: implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010;25(9):1948-57.
- Nishiyama KK, MacDonald HM, Moore SA, Fung T, Boyd SK, McKay HA. Cortical porosity is higher in boys compared with girls at the distal radius and distal tibia during pubertal growth: an HR-pQCR study. *J Bone Miner Res* 2012;27(2):273-82.
- Baily DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PR, Faulkner RA. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: The University of Saskatchewan bone mineral accrual study. *J Bone Miner Res* 1999;14(10):1672-9.
- Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, et al. The National Osteoporosis Foundation's statement on peak bone mass development and lifestyle factors: A systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int* 2016;27(4):1281-386.
- Bonjour JP, Chevalley T. Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life. *Endocr Rev* 2014;35(5):820-47.
- Kirmani S, Christen D, van Lenthe GH, et al. Bone structure at the distal radius during adolescent growth. *J Bone Miner Res* 2009;24(6):1033-42.
- Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* 1992;135(5):477-89.
- Bishop N, Arundel P, Clark E, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: The ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2014;17(2):275-80.
- Taes Y, Lapauw B, Griet V, et al. Prevalent fractures are related to cortical bone geometry in young healthy men at age of peak bone mass. *J Bone Miner Res* 2010;25(6):1433-40.
- Galusca B, Zouch M, Germain N, et al. Constitutional thinness: Unusual human phenotype of low bone quality. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):110-7.

Te ontdekken op

ORTHO-RHEUMATO.be



Een aangetekende brief nu ook via e-mail?

In het huidige tijdperk van internet en computers gebeurt al heel wat per e-mail. We denken hier bijvoorbeeld aan het verzenden van berichten, maar ook van facturen en zoveel meer... En sinds kort is het ook mogelijk om een aangetekende brief via e-mail te versturen! Hoe gaat dat in zijn werk?

BMW 540i Touring: eerste klasse

Meer dan ooit wordt de nieuwste 5 Reeks geïnspireerd door de grote 7 Reeks, zowel wat betreft de technologie als het rijcomfort. Dat geldt zelfs voor de Touring... Met de 5 Reeks, gelanceerd in 1972, tracht BMW alle aspecten van het succes van het merk te combineren: een krachtige berline die evenveel rijplezier biedt als een coupé. De 5 Reeks bestaat intussen al 40 jaar en moest mee-evolueren met zijn tijd...



Prolia®

P.P. 180,33 €

7,90 EUR of 11,90 EUR*
voor uw patiënt 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

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). Helder, 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 prostaatcarcinoom die een verhoogd risico lopen op fracturen (zie rubriek 5.1). Bij mannen met prostaatcarcinoom 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 toegediend 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 bijsluiter 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 de 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. **Pediatrie 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/RANKL 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 osteoporose en patiënten met borst- of prostaatcarcinoom 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 prostaatcarcinoom 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. **Maag-darmstelselaandoeningen:** Vaak: Obstipatie, Buikklachten. **Huid- en onderhuidaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag, Eczeem. **Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:** Zeer vaak: Pijn in de extremiteiten, Skeletspierstelselpijn¹; Zelden: Osteonecrose van de kaak¹, Atypische femurfracturen¹; Niet bekend: Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang². ¹ Zie rubriek 4.4. In een gepoolde analyse van data van alle fase II en III placebocontroleerde 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 placebocontroleerde 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 placebocontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten die hormoonablatietherapie kregen en ook niet bij het fase III placebocontroleerde 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 placebocontroleerde 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 prostaatcarcinoompatiënten 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 prostaatcarcinoom 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 prostaatcarcinoom 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-extensieonderzoek 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 klinische onderzoeksprogramma bij osteoporose zijn zelden atypische femurfracturen gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met Prolia (zie rubriek 4.4). **Diverticulitis:** In één fase III placebocontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met prostaatcarcinoom 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, erythem 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-afmps.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 INDEHANDEL BRENGEN:** Amgen Europe B.V., Minnerweg 7061, NL-4817ZK Breda, Nederland. **Lokale vertegenwoordiger:** Amgen n.v., Arielaan 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 Arielaan 5, 1200 Brussel - BL-P-162-0815-112318(5) - Creatiedatum 29 januari 2018

prolia®
denosumab
ACT BEFORE IMPACT

CHIRURGISCHE RECONSTRUCTIE VAN PERIACETABULAIRE METASTASEN: LITERATUURVERZICHT EN THERAPEUTISCHE AANBEVELINGEN

Tatiana Charles, Michaël Gebhart

Jules Bordet Instituut, ULB

Periacetabulaire metastasen veroorzaken ernstige, invaliderende pijn en een verlies van locomotorische functie en autonomie, wat een zeer negatieve invloed heeft op de levenskwaliteit van de patiënten in een palliatieve fase. Dankzij verbeterde oncologische behandelingen en vooruitgang op het vlak van kankermedicijnen stijgt de overleving van die patiënten. Als gevolg daarvan neemt het aantal patiënten met metastasen toe. Patiënten met invaliderende pijn die niet reageert op conservatieve behandelingen of patiënten met een pathologische fractuur kunnen baat hebben bij een heelkundige ingreep om de levenskwaliteit te verbeteren. Die operaties zijn complex en veroorzaken vaak complicaties. In dit artikel beschrijven we de chirurgische technieken die het meest worden gebruikt bij de behandeling van periacetabulaire metastasen, alsook de indicaties en complicaties ervan. Dat kan de chirurg en zijn team helpen bij het nemen van een beslissing.

INLEIDING

Ongeveer 80% van de botmetastasen wordt veroorzaakt door prostaat-, borstklier-, nier-, long- en schildklierkanker (1, 2). Het bekken is na de wervelkolom de frequentste plaats voor botmetastasen (1, 3). Peri-acetabulaire metastasen kunnen invaliderende pijn veroorzaken en kunnen tot gevolg hebben dat de patiënt niet meer kan lopen, wat leidt tot een verlies van autonomie en een sterke daling van de levenskwaliteit van patiënten die zich vaak in een eindfase van hun leven bevinden (1, 2, 4).

Dankzij vooruitgang op het vlak van chemotherapie, radiotherapie, hormoontherapie en andere behandelingen is de overleving van patiënten met botmetastasen sterk

verbeterd en is het aantal patiënten met botmetastasen ook toegenomen (2, 5, 6). Naar schatting leeft ongeveer 40% van de patiënten met een pathologische fractuur nog minstens 6 maanden na de fractuur en ongeveer 30% meer dan 1 jaar (6). Door de betere overleving van patiënten met botmetastasen is chirurgie een belangrijke behandeling geworden om de levenskwaliteit van de patiënten te verbeteren (1, 3, 6).

In 1981 werd de chirurgische behandeling van periacetabulaire metastasen voor het eerst beschreven door Harrington (7). Reconstructie van het bekken blijft een echte chirurgische 'uitdaging', gezien de complexe anatomie van het bekken, de aanwezigheid van belangrijke zenuwen en bloedvaten en de duur van de operatie (4, 8, 9).

CHIRURGISCHE INDICATIES

De behandeling van symptomatische peri-acetabulaire letsels is meestal een palliatieve behandeling (1, 12). Externe radiotherapie blijft de eerstelijnsbehandeling (10, 11), maar verbetert de mechanische eigenschappen van het zieke bot niet en veroorzaakt soms een tijdelijke osteoporose met risico op pathologische fractuur (13). Bovendien heeft bijna 30% van de patiënten nog altijd pijn na radiotherapie (11). Verlichting van een pijn die niet reageert op conservatieve behandeling blijft een van de belangrijkste doelstellingen bij chirurgie voor peri-acetabulaire metastasen (1-3, 8, 10).

De tweede doelstelling van een heekkundige ingreep is het functioneren van de patiënt te herstellen en de patiënt de mogelijkheid te bieden om het ledemaat onmiddellijk te belasten (2, 3, 10). Het verlies van locomotorische functie en de pijn bij belasting van het ledemaat leiden tot immobilisatie van de patiënt en hebben een zeer negatieve invloed op de levenskwaliteit. Bij langdurige immobilisatie is er bovendien een risico op doorligwonden, urineweg- en longinfecties, trombo-embolie enz. (12, 14, 15).

Peri-acetabulaire metastasen evolueren veelal naar een ruptuur van de mechanische as van het ledemaat door protrusie of discontinuïteit van het bekken als gevolg van een pathologische fractuur (16). In die gevallen zal een conservatieve behandeling niet volstaan om de patiënt weer te laten steunen op het ledemaat. Een chirurgische behandeling zal dan noodzakelijk zijn om de structurele stabiliteit van de heup en de functie van het ledemaat te herstellen (5, 16). Een chirurgische behandeling moet ook worden overwogen in geval van een dreigende fractuur. Een pathologische fractuur zou immers de chirurgie compliceren en zou de postoperatieve morbiditeit verhogen (17). In een recente studie werd aangetoond dat een klinische presentatie met graad IV van Harrington (zie verder) gepaard gaat met meer complicaties (15). In andere, retrospectieve studies werd ook aangetoond dat profylactische stabilisering van lange beenderen het peroperatieve bloedverlies en de postoperatieve morbiditeit vermindert en de revalidatie vergemakkelijkt (18). De auteurs van die studie hebben ook aangetoond dat de kosten voor de behandeling en de duur van het ziekenhuisverblijf significant lager waren bij profylactisch geopereerde patiënten dan bij

patiënten die werden geopereerd wegens een pathologische fractuur (18).

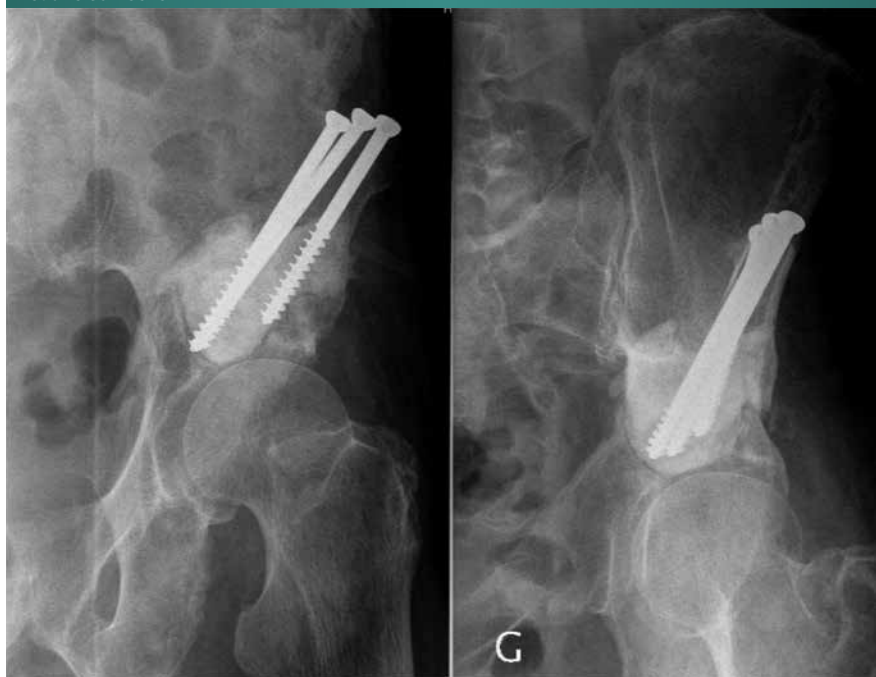
Andere factoren waarmee rekening moet worden gehouden bij het plannen van een heekkundige ingreep zijn de comorbiditeit (hart- en longfunctie, functionele toestand volgens Karnofsky) en de levensverwachting van de patiënt (19, 20). De levensverwachting moet minstens 6 weken zijn als een heekkundige ingreep wordt overwogen (6).

CHIRURGISCHE RECONSTRUCTIE VOLGENS HET TYPE LETSEL

Toen Harrington voor het eerst de chirurgische behandeling van peri-acetabulaire metastasen beschreef, heeft hij de letsels ingedeeld in vier verschillende klinische situaties (7).

Bij een graad I-letsel zijn de zijwand, de binnenwand en het dak van het acetabulum intact (7). De chirurgische behandeling van dergelijke letsels is vrij eenvoudig, bijvoorbeeld de plaatsing van een klassieke cupula in het acetabulum (1, 3, 7). Als het subchondrale bot intact is, kan ook een gewone curettage worden overwogen met opvulling met acrylcement om de heup te vrijwaren (**Figuur 1**) (1). Als de voorkeur uitgaat naar klassieke artroplastiek wordt aanbevolen om de cupula te cementeren, gezien het risico op vroegtijdige loslating als gevolg van de postoperatieve chemotherapie en radiotherapie (1, 3). De exotherme reactie die plaatsvindt bij polymerisering van het acrylcement zou bovendien een heilzaam effect hebben en zou lokale tumornecrose kunnen bewerkstelligen (1, 10).

Figuur 1: Illustratie van een graad I-letsel volgens Harrington met nog intact subchondraal bot, waarbij een curettage met opvulling met botcement werd uitgevoerd. Het cement werd versterkt met drie schroeven.



Figuur 2: CT-scan: frontale coupes: aantasting van de binnenwand bij graad II-letsels volgens Harrington, ook al lijkt de aantasting in dit geval uitgebreider te zijn dan bij een echt graad II-letsel.



Bij graad II-letsels is de binnenwand van het acetabulum aangetast en zijn het dak en de zijwand nog intact (**Figuur 2**) (7). In dat geval is de plaatsing van een klassieke cupula niet meer mogelijk omdat de reconstructie dan snel dreigt te mislukken (1, 3, 7). Er moet een versterkingsring of een cupula van het type ‘protrusio’ worden gebruikt en het bottekort moet worden opgevuld met acrylcement (1-3, 7).

Een graad III-letsel wordt gekenmerkt door uitgebreide osteolyse van de zijwand en van het dak van het acetabulum (7). In dat geval moeten de krachten bij belasting worden verschoven naar het intacte os ilium en os sacrum (**Figuur 3**) (7). Harrington heeft een chirurgische techniek

beschreven waarbij verschillende nagels van Steinmann in het gezonde os ilium worden geplaatst om de reconstructie van de acetabulaire ring te ondersteunen en de krachten door het acetabulum over te dragen naar het gezonde deel van het bekken (7). De resultaten van die chirurgische techniek zijn sindsdien uitgebreid beschreven. De techniek werd door verschillende auteurs gebruikt en gewijzigd (4, 6, 8, 9, 12, 15-17).

Een graad IV-letsel wordt gedefinieerd als uitgebreide lyse van het acetabulum met aantasting van de laterale en de mediale cortex en het dak van het acetabulum, vaak met protrusie van de heupkop (**Figuur 4**) (2, 7). Een reconstructie van dergelijke letsels is complexer.

Figuur 3: Twee röntgenfoto's van een graad III-letsel volgens Harrington, waarbij een reconstructie met cementering versterkt met meerdere schroeven werd uitgevoerd om de heup te vrijwaren.



Figuur 4: Links: graad IV-letsel volgens Harrington met aantasting van het hele acetabulum en kenmerkende protrusie van de heupkop. Rechts: resultaat van de chirurgische reconstructie met cement met meerdere antegrade en retrograde schroeven en een heupprothese.



Veel auteurs geven de voorkeur aan resectie van het letsel (1, 2, 7). Talloze studies hebben verschillende reconstructievormen beschreven: gewijzigde harringtonprocedures, saddle- en lumiprothesen en megareconstructieprothesen (1, 3-9, 12, 14-16, 19, 21). Een reconstructieprothese veroorzaakt meer complicaties dan de gewijzigde harrington-techniek en zou in sommige gevallen minder toegankelijk zijn (1, 6), maar voor zover wij weten, werd er geen enkele vergelijkende studie uitgevoerd.

HET SPECIALE GEVAL VAN ÉÉN ENKELE METASTASE

Bij patiënten met één enkele botmetastase rond het acetabulum zou een brede resectie tot gezond botweefsel de overleving verbeteren (22). Helder cellig niercarcinoom, borstkanker en prostaatkanker die gevoelig zijn voor hormoontherapie en chemotherapie en gedifferentieerde schildklierkanker zijn primaire tumoren met een goede prognose (1, 23). Zelfs in geval van een longkanker met slechts 1 botmetastase kan de 1-jaarsoverleving meer dan 50% zijn (23). Sommige auteurs raden een brede resectie tot gezond weefsel aan bij patiënten met een solitaire peri-acetabulaire metastase (1, 23), ook al zijn de gunstige gevolgen voor de overleving niet bewezen (5, 22, 24).

OVERLEVING EN LEVENSKWALITEIT

Dankzij de vooruitgang in de behandeling van kanker (2, 5, 6) wordt een evaluatie van de overleving almaar belangrijker. De gemiddelde overleving van patiënten na chirurgische reconstructie van een peri-acetabulaire metastase bedraagt 16 tot 20 maanden (8, 21, 25). In de reeks van Ho et

al. bedroeg de 1-jaarsoverleving in de totale patiëntengroep 63% en de 5-jaarsoverleving 39% (6). Krishnan et al. hebben in 2017 kunnen aantonen dat een verlengde overleving van die patiënten significant samenhangt met een prognostisch gunstige primaire tumor zoals borst-, prostaat-, schildklier-, nier-, bloed- en lymfeklierkanker, met een hoog serumalbumine en met een afwezigheid van viscerale metastasen (5). Charles et al. hebben ook een hogere mediane overleving vastgesteld bij patiënten zonder viscerale metastasen, zonder pathologische fractuur op het ogenblik van de chirurgische behandeling en met maar één botmetastase (15).

In meerdere studies werd aangetoond dat de pijn na de operatie duidelijk verbetert. Het verschil was statistisch significant in verschillende studies met de gewijzigde harringtontechniek voor peri-acetabulaire reconstructie (6, 9, 15, 17, 26). In de reeks van Marco et al. vertoonde 76% van de patiënten een verbetering van de postoperatieve pijn (27). In andere, kleinere reeksen hadden alle geopereerde patiënten minder pijn na chirurgie (16, 19). In een recente publicatie was dat zo bij 97% van de geopereerde patiënten (15). In de reeks van Benevenia et al., waarin de reconstructie werd uitgevoerd met een saddleprothese, verbeterde de pijn eveneens significant (21). In een andere studie met reconstructie met een lumiprothese verbeterde de pijn na de operatie bij alle patiënten (14). In een laatste studie waarin de chirurgische reconstructie werd uitgevoerd met een modulaire semibekkenprothese verbeterde de pijn na de operatie bij de meeste patiënten (23).

In veel studies verbeterden ook de gang en de functie significant, ongeacht de gebruikte techniek (6, 9, 14-17, 21, 23, 26).

In de reeks van Allan et al. kon 55% van de patiënten na de ingreep weer zelfstandig functioneren (4). In een andere studie was 74% van de patiënten in staat om hun dagelijkse activiteiten te verrichten (6). In een andere studie konden 39 van de 55 patiënten na de operatie snel weer lopen (27). In een studie waarin 63% van de patiënten voor de operatie rolstoelgebonden was, kon 74% van die patiënten na de operatie weer stappen met krukken, met een wandelstok of zonder hulpmiddel (15).

De scores met betrekking tot de levenskwaliteit worden blijkaar minder gebruikt in de verschillende studies. In een bepaalde studie werd echter een significante verbetering van de levenskwaliteit vastgesteld na chirurgische reconstructie van de peri-acetabulaire zone (9). In een recentere studie verbeterde de levenskwaliteit na chirurgie sterk bij alle patiënten (28).

PER- EN POSTOPERATIEVE COMPLICATIES

Hoewel de functie van de patiënt verbetert en de pijn vermindert na dit soort operaties, mogen de technische moeilijkheidsgraad en de complicaties ervan niet worden onderschat.

Vooraf bij peri-acetabulaire metastasen is er een hoger risico op veel bloedverlies (4, 8). Metastasen met een hoge vascularisatie zoals metastasen van nierkanker, schildklierkarcinoom en multipel myeloom hangen samen met een risico op veel bloedverlies tijdens de ingreep (1, 2, 3, 20, 28). Om dat tegen te gaan, moet er minder dan 24 uur vóór de chirurgische ingreep een embolisatie worden voorzien (1, 2, 3, 20, 28). In de meeste studies ging

het peroperatieve bloedverlies van matig bloedverlies tot meerdere liters (4, 5, 7, 9, 15, 17, 21, 23, 27). Er kon geen verband worden aangetoond tussen veel bloedverlies en de ernst van het peri-acetabulaire letsel (15, 17).

Het aantal complicaties is overigens indrukwekkend en kan oplopen tot bijna 50% (6, 15, 16, 22). Krishnan et al. hebben in een studie bij 83 patiënten die werden geopereerd wegens een peri-acetabulaire metastase verschillende risicofactoren voor postoperatieve complicaties geïdentificeerd, zoals een leeftijd hoger dan 55 jaar, serumalbumine ≤ 39g/l en de combinatie met een totale heupprothese bij chirurgische reconstructie (5). In een andere studie was een graad IV-letsel volgens de classificatie van Harrington een risicofactor voor postoperatieve complicaties (15).

Tabel 1 toont de frequentste complicaties na chirurgische reconstructie van peri-acetabulaire letsels. Een (oppervlakkige of diepe) superinfectie is een frequente complicatie in die populatie gezien het hoge bloedverlies, de lange duur van de ingreep en de immunosuppressie als gevolg van de ziekte zelf en de adjuvante behandeling zoals radiotherapie en chemotherapie (5). Trombo-embolische complicaties komen vaker voor in die specifieke populatie, wat toe te schrijven is aan tal van risicofactoren zoals langdurige preoperatieve immobilisatie, de operatie aan het bekken en de tumor zelf (12, 15). Andere specifieke complicaties zijn instabiliteit en eventueel ontwrichting van de heupprothese, wat te verklaren is door de concomitante uitgebreide resectie van weke weefsels, vooral bij een brede tumorresectie (6). In dat geval moet voorrang worden gegeven aan de stabiliteit boven de beweeglijkheid (6).

Tabel 1: Aantal complicaties in de verschillende studies.

Studie	n	% compl.	Infectie (n)	Slechte heling (n)	TE (n)	Luxatie (n)	MM (n)	Mechanische mislukking (n)
Allan et al., 1995	26	42%	/	2	3 (1 F)	2	/	1
Marco et al., 2000	55	22%	3	1	5	1	/	/
Kunisada et al., 2000	40	15%	1	1	1(F)	1	/	/
Benevenia et al., 2004	20	15%	/	1	/	2	/	/
Ho et al., 2010	35	41%	6	/	/	6	3	/
Tang et al., 2011	15	46,7%	5	/	/	2	/	/
Ji et al., 2011	46	17,4%	2	/	/	2	/	/
Vielgut et al., 2013	9	11,1%	/	/	/	/	1	/
Kiatsevi et al., 2015	22	18,2%	1	/	2	1	/	/
Lozano-Calderon et al., 2015	11	18,2%	1	/	/	/	1	/
Erol et al., 2016	16	31,3%	1	2	/	1	1	/
Charles et al., 2017	35	52%	1	1	6	1	/	2
Krishnan et al., 2017	83	16%	6	/	/	2	/	/

n: aantal patiënten; compl.: complicaties; TE: trombo-embolie; MM: migratie van materiaal (nagels); F: fataal

PERCUTANE BEHANDELINGEN

Acetabuloplastiek (percutane injectie van weinig viskeus methylmetacrylaatcement) is de minimaal invasieve behandeling die in de literatuur het meest wordt vermeld (1, 13, 28-30). Acetabuloplastiek heeft tot doel onmiddellijke mechanische stabiliteit te verzekeren en ervoor te zorgen dat de patiënt geen pijn heeft bij het steunen (1, 10, 13, 30). Naast het herstel van de mechanische stabiliteit zou het cement ook een gunstig lokaal cytotoxisch effect hebben dankzij de exotherme reactie (1, 13, 30). Om een betere lokale tumorcontrole te verkrijgen, kan acetabuloplastiek worden gecombineerd met andere technieken zoals ablatie van het letsel door radiofrequentie of cryoplastiek (1, 13).

Acetabuloplastiek kan aangewezen zijn bij patiënten met invaliderende pijn die niet reageert op conservatieve behandelingen en die niet in aanmerking komen voor een bredere, complexe chirurgie (1, 13). Die techniek kan echter niet bij alle letsels worden toegepast, maar wordt enkel uitgevoerd bij kleinere letsels en vooral letsels van de koepel van het acetabulum als de voorste en de achterste kolom en de binnenwand niet zijn aangetast (30). Een dreigende pathologische fractuur, een bestaande pathologische fractuur of discontinuïteit van het bekken zijn absolute contra-indicaties voor die techniek (30).

Acetabuloplastiek veroorzaakt minder complicaties dan een grote chirurgische reconstructie. De frequentste complicatie is een lek van cement in de weke weefsels en het gewricht (1, 10).

Bij goed geselecteerde patiënten kan de pijn verminderen en het functioneren verbeteren (10, 13, 28-30). Guzik heeft een betere levenskwaliteit vastgesteld bij 9 patiënten bij wie die techniek werd uitgevoerd (28). De effecten blijken echter niet blijvend te zijn. In de reeks van Maccauro et al. bedroeg de gemiddelde duur van pijnstilling 7 maanden, en 1 jaar na de acetabuloplastiek ging het functioneren van de patiënten weer achteruit (13). Colman et al. hebben acetabuloplastiek vergeleken met chirurgische reconstructie volgens Harrington. De auteurs hebben vastgesteld dat de pijnstilling en het functionele herstel op elk ogenblik duidelijk beter waren na chirurgische reconstructie dan na gewone acetabuloplastiek (29). De auteurs zijn dan ook de mening toegedaan dat acetabuloplastiek enkel aangewezen is bij patiënten met een agressievere tumor met een slechtere prognose en een kortere levensverwachting (29).

CONCLUSIES

Er zijn nog geen gestandaardiseerde richtlijnen voor de chirurgische behandeling van peri-acetabulaire metastasen. De behandeling moet ervoor zorgen dat de patiënt snel weer volledig en stabiel kan steunen zonder pijn. Bij de chirurgische behandeling van peri-acetabulaire metastasen moet rekening worden gehouden met meerdere factoren, waaronder de comorbiditeit van de patiënt, het histologische type van de primaire tumor, het bestaan van andere metastasen, het type letsel en een bestaande pathologische fractuur of een risico op een dergelijke fractuur. Op grond van die parameters kan de chirurg een geschikte keuze maken bij elke patiënt met peri-acetabulaire metastasen. Chirurgische stabilisering van de acetabulaire ring blijft een grote uitdaging, maar verlicht de pijn en herstelt het functioneren.

Referenties op www.ortho-rheumato.be



HELP UW PATIËNTEN OPNIEUW VERTROUWEN TE KRIJGEN IN HUN GEWRICHTEN.



SABE-PH117-06.01.1924

SAMENSTELLING: Hylaan G-F 20 is verkrijgbaar als: Synvisc®, presentatie van 2 ml en Synvisc-One®, presentatie van 6 ml. Hylaan G-F 20 is een steriele, pyrogeenvrije, elastoviskeuze vloeistof die hylanen bevat. Hylanen zijn van hyaluronaan afgeleide verbindingen (natriumzout van hyaluronaan) en bestaan uit herhalingen van disaccharide-eenheden van N-acetylglucosamine en natriumglucuronaat. Hylaan A heeft een gemiddeld molecuulgewicht van ongeveer 6.000.000 daltons en hylaan B is een gehydrateerde gel. Hylaan G-F 20 bevat hylaan A en hylaan B (8,0 mg ±2,0 mg per ml) in een fysiologische natriumchloride-oplossing met buffer (pH 7,2 ± 0,3). **EIGENSCHAPPEN:** Hylaan G-F 20 is biologisch verwant aan hyaluronaan. Hyaluronaan is een bestanddeel van het synoviale vocht dat verantwoordelijk is voor de elastoviscositeit. De mechanische (elastoviskeuze) eigenschappen van Hylaan G-F 20 overtreffen echter de eigenschappen van synoviaal vocht en hyaluronaan-oplossingen van vergelijkbare concentratie. Hylaan G-F 20 heeft bij 2,5 Hz een elasticiteit (behoudmodulus G') van 111 ± 13 Pascal (Pa) en een viscositeit (verliesmodulus G'') van 25 ± 2 Pa. De elasticiteit en de viscositeit van het synoviale vocht in de knie van 18 tot 27 jaar oude personen gemeten volgens een vergelijkbare methode bedragen bij 2,5 Hz: G' = 117 ± 13 Pa en G'' = 45 ± 8 Pa. Hylanen worden door het lichaam afgebroken langs de weg als hyaluronaan; de afbraakproducten zijn niet giftig. **INDICATIES EN GEBRUIK:** Hylaan G-F 20 • dient als tijdelijk vervangingsmiddel en supplement van synoviaal vocht. • is een middel waar patiënten in alle fasen van gewrichtsaandoeningen baat bij vinden. • is meest effectief bij patiënten die actief zijn en het aangedane gewricht regelmatig gebruiken. • Het therapeutische effect van hylaan G-F 20 wordt bewerkstelligd door viscositeitsaan- vulling, een proces waarbij de fysiologische en rheologische toestand van de door artrose aangetaste gewrichtsweefsels worden hersteld. Viscositeitsaanvulling met hylaan G-F 20 is een behandeling die erop gericht is de pijn en het ongemak te verminderen om zodoende de beweeglijkheid van het gewricht te vergroten. In vitro studies hebben aangetoond dat hylaan G-F 20 de kraakbeencellen beschermt tegen bepaalde vormen van fysieke en chemische schade. Synvisc is alleen bedoeld voor intra-articulair gebruik door een arts voor de behandeling van pijn ten gevolge van osteoartrose in de knie, heup, enkel en schouder. Synvisc-One is alleen bedoeld voor intra-articulair gebruik door een arts voor de behandeling van pijn ten gevolge van osteoartrose in de knie. **CONTRA-INDICATIES:** • In aanwezigheid van veneuze en lymfatische stase in het betere ende ledemaat, mag hylaan G-F 20 niet in het gewricht worden ingespoten. • Hylaan G-F 20 mag niet in ontstoken of sterk inflammatoire gewrichten worden gebruikt of bij patiënten met huidaandoeningen of infecties in de omgeving van de injectieplaats. **WAARSCHUWINGEN:** • Niet intravasculair inspuiten. • Niet extra-articulair of in het synoviale weefsel en kapsel inspuiten. Er zijn bijwerkingen opgetreden, gewoonlijk in het injectiegebied, na extra-articulair inspuiting van Synvisc. • Vermijd voor het prepareren van de huid gelijktijdig gebruik van desinfecterende middelen die quaternaire ammoniumzouten bevatten omdat hyaluronaan in hun aanwezigheid kan neerslaan. **VOORZORGSMAATREGELEN:** • Hylaan G-F 20 mag niet worden gebruikt als er sprake is van aanzienlijke intra-articulair effusie. • Net zoals bij elke invasieve gewrichtsprocedure verdient het aanbeveling dat patiënten na een intra-articulair inspuiting geen zware inspanningen doen en hun normale activiteiten na enkele dagen hervatten. • Hylaan G-F 20 is nog niet getest bij zwangere vrouwen en kinderen onder 18. • Hylaan G-F 20 bevat kleine hoeveelheden vogelproteïne en mag niet worden toegediend aan patiënten die hier overgevoelig voor zijn. **BIJWERKINGEN:** • Bijwerkingen met betrekking tot het gewricht waarin de injectie met hylaan G-F 20 heeft plaatsgevonden zijn: tijdelijke pijn en/of zwelling en/of effusie. Gevallen van acute ontsteking, gekenmerkt door pijn, zwelling, effusie en soms warme en/of stijfheid in het gewricht zijn gerapporteerd na een injectie in het gewricht met Synvisc of Synvisc-One. Analyse van synoviale vloeistof laat een aseptische vloeistof zonder kristallen zien. Deze reactie neemt vaak binnen enkele dagen of na behandeling met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), intra-articulair steroïden en/of arthrocentese. Het klinische nut van de behandeling kan na dergelijke reacties toch nog merkbaar zijn. • Intra-articulair infecties deden zich in geen van de klinische studies van Synvisc/Synvisc-One voor en werden slechts zelden gedurende het klinische gebruik van Synvisc gemeld. • Overgevoelighedsreacties waaronder anafylactische reactie, anafylactische reactie, anafylactische shock en angio-oedeem zijn eveneens gemeld. Ervaringen die zijn opgedaan nadat het product op de markt gebracht is, wijzen uit dat de volgende systemische gebeurtenissen zelden voorkomen bij toediening van Synvisc: uitslag, netelroos, jeuk, koorts, misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid, rillingen, spierkrampen, paresthesie, perifere oedemen, onbehaaglijkheid, ademhalingsmoeilijk- heden, opvliegers en een gezwollen gezicht. • Bij gecontroleerde klinische studies met Synvisc was er geen sprake van statistisch significante verschillen in de aantallen en/of soorten systemische bijwerkingen tussen de groep patiënten die Synvisc hadden gekregen, en de groep die controlebehandelingen ontvingen. • In de gecontroleerde klinische studie met Synvisc-One waren de frequentie en de soorten bijwerkingen gelijk tussen de groep patiënten die Synvisc-One toegediend kregen en de groep die een placebo kreeg. **POSOLOGIE EN WIJZE VAN TOEDIENING:** • Gebruik hylaan G-F 20 niet als de verpakking geopend of beschadigd is. • De inhoud van de injectiespuit dient onmiddellijk nadat de verpakking geopend is, gebruikt te worden. • Verwijder synoviaal vocht of effusie voor elke inspuiting met hylaan G-F 20. • Op kamertemperatuur inspuiten. • Om de spuit uit de doordrukverpakking (of van het blad) te verwijderen, pakt u deze in het midden vast zonder de zuiger aan te raken. • Maak gebruik van strikte aseptische procedures bij het toedienen, waarbij speciale voorzichtigheid aan de dag moet worden geleid bij het openen van de dop van de tip. • Draai aan het grijze dopje voordat u het eraf trekt. Dit minimaliseert lekkage. • Gebruik een naald van de juiste maat. • Synvisc – 18 tot 22 gauge. Gebruik de juiste naaldlengte, afhankelijk van het gewricht dat behandeld moet worden. • Synvisc-One – 18 tot 20 gauge. • Om te zorgen voor een nauwsluitende afsluiting en afwezigheid van lekkage gedurende de toediening, moet de naald goed worden vastgezet terwijl u het aanzetstuk van de Luer-spuit stevig vasthoudt. • Draai de naald niet te vast aan en gebruik niet te veel kracht bij het verwijderen van het beschermkapje omdat dit de punt van de spuit kan beschadigen. • Alleen in de synoviale holte inspuiten, indien nodig met gebruik van een geschikte toezichtmethode, b.v. fluoroscopie, in het bijzonder in gewrichten zoals de heup en schouder. • De inhoud van de spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik bestemd. In de aanbevolen doseringsrichtlijnen staat vermeld dat het volledige volume (2 ml bij Synvisc en 6 ml bij Synvisc-One) van de injectiespuit geïnjecteerd moet worden. Gooi niet-gebruikte Synvisc/Synvisc-One weg. • Gebruik de injectiespuit en/of de naald niet opnieuw. Hergebruik van injectiespuiten, naalden en/of product uit een gebruikte injectiespuit kan leiden tot verlies van sterilität, besmetting van het product en/of onvolledige behandeling. • Bij het gebruik van fluoroscopische geleiding kan er ionisch of niet-ionisch contrastmiddel worden gebruikt. Er mag niet meer dan 1 ml contrastmiddel worden gebruikt per 2 ml hylaan G-F 20. • Hylaan G-F 20 niet opnieuw steriliseren. **RICHTLIJNEN VOOR DOSEREN:** Het doseringsregiem voor hylaan G-F 20 is afhankelijk van het gewricht dat dient te worden behandeld. Osteoartrose van de knie: Synvisc: Het aanbevolen behandelingsregiem is drie injecties van 2 ml in de knie met een interval van één week tussen elke injectie. Voor het beste resultaat is het belangrijk dat alle drie de injecties worden toegediend. De maximale aanbevolen dosis is zes injecties binnen zes maanden, met ten minste vier weken tussen de behandelingen. Synvisc-One: Het aanbevolen behandelingsregiem is één injectie van 6 ml in de knie. De injectie mag 6 maanden na de eerste injectie herhaald worden, indien dit gerechtvaardigd wordt door de symptomen van de patiënt. Osteoartrose van de heup / enkel / schouder: Synvisc: Het aanbevolen behandelingsregiem is één injectie van 2 ml. Indien er echter na deze injectie geen verlichting van de symptomen optreedt, wordt geadviseerd een tweede injectie van 2 ml toe te dienen. Klinische gegevens hebben uitgewezen dat patiënten baat hebben bij deze tweede injectie wanneer deze 1 tot 3 maanden na de eerste injectie wordt toegediend. **WERKINGSDUUR:** De behandeling met hylaan G-F 20 beïnvloedt alleen het geïnjecteerde gewricht en heeft geen algemeen systemisch effect. Synvisc: Voor patiënten die op de behandeling reageren, wordt gemeld dat het effect over het algemeen tot zesentwintig weken duurt, hoewel kortere en langere perioden ook zijn vastgesteld. De verwachte klinische gegevens bij patiënten met osteoartrose van de knie hebben een duur van het effect van de behandeling van 52 weken aangetoond, na één serie van drie injecties met Synvisc. Synvisc-One: Uit prospectieve klinische onderzoeksgegevens bij patiënten met osteoartrose van de knie is gebleken dat de pijn na één enkele injectie met Synvisc-One gedurende maximaal 52 weken verminderde, en ook traden er hierdoor verbeteringen van de stijfheid en functionaliteit op. Uit klinische gegevens van een dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij patiënten met OA van de knie is een statistisch significante en klinisch zinvolle vermindering van de pijn in vergelijking met placebo gebleken. Er werden in totaal 253 patiënten behandeld (124 kregen Synvisc-One en 129 kregen placebo). In een periode van 26 weken toonden de patiënten die Synvisc-One kregen, een gemiddelde procentuele verandering in hun pijn van 36% ten opzichte van de baseline, terwijl de patiënten in de placebogroep een gemiddelde procentuele verandering in hun pijn van 29% ten opzichte van de baseline hadden. Uit bijkomende prospectieve klinische gegevens van twee multicentrische, open-label onderzoeken bij patiënten met OA van de knie bleken na één enkele toediening van Synvisc-One statistisch significante verbeteringen van de pijnverlichting ten opzichte van de baseline gedurende maximaal 52 weken. In het eerste onderzoek toonden 394 patiënten die Synvisc-One kregen, in week 26 een statistisch significante verandering in de subscore van pijn bij het lopen op de WOMAC A1-schaal (-28±19,89 mm op een VAS-schaal van 100 mm) ten opzichte van de baseline. Daarnaast werden er statistisch significante veranderingen ten opzichte van de baseline waargenomen in de scores van de WOMAC A1 en de WOMAC A, B en C gedurende alle zes observatieperiodes tussen week 1 en week 52, waarbij een verbetering van de pijn bij het lopen en de pijn (WOMAC A1 -32,7±19,95 mm; WOMAC A -29,18±19,158 mm), stijfheid (WOMAC B-25,77±22,047 mm) en functionaliteit (WOMAC C -25,72±19,449 mm) bleek in een periode van 52 weken. In het tweede onderzoek toonden 571 patiënten die Synvisc-One kregen, statistisch significante verbetering van hun pijn in een periode van 26 weken, zoals gemeten aan de hand van de Mondelinge Pijnvragenlijst (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). De gemiddelde pijnbeoordeling verbeterde van 3,20 bij de baseline naar 2,24 bij het bezoek in week 26, en 64,6% van de patiënten bereikten verlichting van hun pijn. Uit de secundaire eindpunten bleek een statistisch significante verbetering in de VPQ-scores op alle observatie-tijdstippen vanaf 1 week tot 52 weken, de gemiddelde VPQ-scores daalden van 3,20 bij de baseline naar 2,26 bij het bezoek in week 52 en 61,5% van de patiënten bereikten verlichting van hun pijn. **INHOUD PER ML (HYLAAN G-F 20)** Elke ml bevat: hylaan 8,0 mg, natriumchloride 8,5 mg, dinatrium- waterstoffosfaat 0,16 mg, natriumdihydrogeenfosfaatdihydraat 0,04 mg, water voor injectie q.s. **VERPAKKING:** De inhoud van elke spuit is steriel en pyrogeenvrij. Bewaren tusschen +2°C en +30°C. Niet bevroren. Synvisc wordt geleverd in een glazen spuit van 2,25 ml met 2 ml hylaan G-F 20. Synvisc-One wordt geleverd in een glazen spuit van 10 ml met 6 ml hylaan G-F 20. **DATUM LAATSTE HERZIENING:** april 2015.

ACUTE KUITPIJN: DENK NIET ALLEEN AAN TROMBOFLEBITIS

Vincent Van den Bosch¹, Filip M. Vanhoenacker^{2,3,4}

1. Afdeling Radiologie, UZ Leuven
2. Afdeling Radiologie UZ Antwerpen
3. Afdeling Radiologie, AZ Sint-Maarten, Duffel-Mechelen
4. Afdeling Radiologie, UZ Gent

In deze bijdrage wordt een casus van een geruptureerde bakercyste besproken, die klinisch een diepe veneuze trombose nabootst. Echografie is de voorkeurstechiek om het vermoeden van een bakercyste te bevestigen en in geval van ruptuur de differentiaal-diagnose met een diepe veneuze trombose te maken. MRI-beeldvorming daarentegen is de meest aangewezen techniek om de onderliggende intra-articulaire oorzaak van een bakercyste aan het licht te brengen.

KLINISCHE GESCHIEDENIS

Een 67-jarige vrouw komt op het spreekuur met een pijnlijk gezwollen rechterkuit. Deze is rood verkleurd sinds enkele dagen.

Het echografische duplexonderzoek toont geen diepe veneuze trombose (DVT). De gastrocnemiusvenen en de vena poplitea vertonen een normale comprimeerbaarheid. Er is wel een anechogene structuur posteromediaal in de kniekuil. Vanuit deze structuur is er een verbinding met het kniegewricht via een kleine steel ('nek') tussen de mediale gastrocnemius en semimembranosuspees (**Figuur 1a**). De vorm van de bakercyste is naar caudaal toe gespitst (**Figuur 1b**) en er is reticulair infiltratie in de subcutis van het onderbeen (**Figuur 1c**) en een kleine vochtschil tegen de fascia van de mediale gastrocnemiuspierbuik. Er is licht toegenomen hoeveelheid vocht in recessus suprapatellaris. De mediale meniscus toont vermoedelijk een dwarse scheur (**Figuur 1d**). Op basis van de combinatie van de klinische bevindingen en de beeldvorming stellen we de diagnose van een geruptureerde bakercyste.

BESPREKING

De bakercyste, een synoviale cyste genoemd naar Baker in 1877, is een met vocht opgezette uitstulping in de kniekuil. De cyste is steeds mediaal gelegen en heeft meestal een verbinding met het kniegewricht. Deze loopt tussen de mediale gastrocnemius en de semimembranosus. Ze kan op alle leeftijden voorkomen, maar de pathogenese en de beeldvorming verschillen bij kinderen ten opzichte van volwassenen (1).

PATHOGENESE

Bij kinderen is er geen verbinding met het gewricht en betreft het eerder een primaire gastrocnemius-semimembranosus-bursitis, secundair aan frictie. Dit is vrij zeldzaam.

Bij volwassenen is er wel een verbinding met de gewrichtsholte. Bijna altijd is er een onderliggende intra-articulaire oorzaak, waarbij de cyste secundair is aan een gewrichtsuitstorting in het kniegewricht. De gewrichtsuitstorting zelf kan het gevolg zijn van degeneratief kraakbeenlijden,

Figuur 1: Echografie van de rechterkniekuil.



Figuur 1a : Dwarse snede. Visualisatie van een bakercyste (asterisk) aan de mediale zijde. Er is aanwezigheid van vocht tussen de semimembranosuspees (α) en de mediale gastrocnemius (β).



Figuur 1b: Lengtedoorsnede. Gespitste bakercyste naar caudaal toe (pijl).



Figuur 1c: Lengtedoorsnede. Reticulaire infiltratie (pijlen) van de subcutis in de kuit.



Figuur 1d: Lengtedoorsnede aan de mediale zijde van het kniegewricht. Aanwezigheid van een dwarse scheur (pijl) in het corpus van de mediale meniscus.

inflammatoire artritis of trauma (meniscus- of kruisbandscheuren, traumatisch kraakbeenlijden...) (1). Het gewrichtsvocht zoekt zich hierbij een weg doorheen de mediale gastrocnemius en de semimembranosus. Vaak neemt de cyste geleidelijk toe in afmetingen, doordat een klepmechanisme ervoor zorgt dat het synoviale vocht enkel in de richting van de cyste stroomt, doch niet kan terugvloeien naar het gewricht.

KLINISCHE PRESENTATIE

Bakercysten zijn vaak een incidentele bevinding bij beeldvorming van de knie. Een zwelling aan de posteromediale zijde van de kniekuil is vaak de enige klacht. De frequentste verwikkeling is een ruptuur. Hierbij komt het synoviale vocht vrij in het onderbeen en veroorzaakt het irritatie en inflammatie van de kuitspieren. Zo kan een ruptuur gepaard gaan met hevige pijn in de kuit met warmte en erytheem. Dit bootst klinisch een DVT na (pseudotromboflebitissyndroom). **Tabel 1** beschrijft andere mogelijke verwikkelingen van een bakercyste (2, 3).

BEELDVORMING

Echografie is een snel, goedkoop en effectief onderzoek om de cystische inhoud, lokalisatie en uitbreiding van het letsel te documenteren. De vorm van een onverwikkelde bakercyste lijkt op een tekstballon (**Figuur 2a en 2b**). De cyste is meestal anechoog, doch bevat soms wat debris en bloed. Zeldzaam kan er ook een vocht-vochniveau aanwezig zijn door sedimentatie-effect (**Figuur 3**). Wanneer de inhoud niet zuiver cystisch is, omvat de differentiaaldiagnose een grote meniscuscyste, een hematoom met liquefactie of een maligne wekedelentumor, meer bepaald een myxoid liposarcoom of wekeweefselcomponent van een botsarcoom (4, 5).

Echografie gecombineerd met dopplersonderzoek is eveneens de voorkeursteknik om ruptuur van een bakercyste aan het licht te brengen en de differentiaaldiagnose met DVT te maken. Een geruptureerde cyste vertoont gedeeltelijke collaps en is gespist op de plaats van de ruptuur, meestal caudaal (**Figuur 1b**). Het lekkende cystevocht infiltreert dan de omliggende subcutis (**Figuur 1c**).

Tabel 1: Overzicht van andere complicaties dan ruptuur.	
Complicatie	Pathogenese en klinische presentatie
Infectie/septische artritis	- Kolonisatie door micro-organismen - Rubor, calor, dolor, tumor, koorts
Vasculaire compressie	- Compressie van de popliteale vene of zeldzamer van de arterie - Veneuze compressie kan zwelling, pijn en DVT veroorzaken - Compressie van arterie leidt tot claudicatio intermittens
Compressienuropathie	Bedrukking de nervus tibialis met paresthesieën, pijn en later atrofie van de gastrocnemiuspier
Compartimentsyndroom	Kan optreden na miskennen van ruptuur en verkeerdelijk opstarten van anticoagulantia voor DVT

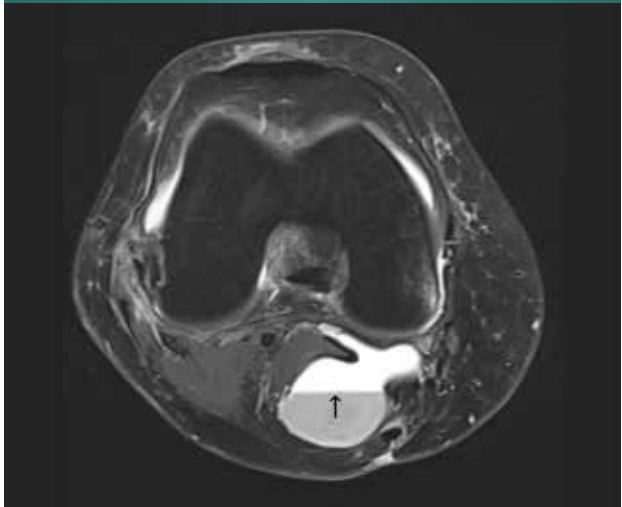
Een MRI-scan is niet nodig voor de diagnose van een bakercyste, maar kan nuttig zijn om de precieze uitbreiding van grote letsels te bepalen. De inhoud is typisch hyperintens op T2-gewogen opnames (6).

MRI is daarentegen de nauwkeurigste techniek om de oorzaak van de onderliggende gewrichtsuitstorting in het licht te stellen (meniscusscheur, kraakbeen- of kruisbandscheur, inflammatoire artritis...).

BEHANDELING

Aspiratie en injectie van steroïden hebben een gunstig effect op de grootte van de bakercyste en de symptomen. Bij aanhoudende symptomen of bij een zeer groot cystevolume is chirurgische excisie een optie. Bij kinderen treedt er vaak spontane resolutie op na 10 à 20 maanden en wordt dus het best een afwachtende houding aangenomen (1).

Figuur 3: Dwars T2-gewogen beeld van een derde patiënt, ter illustratie van de typische lokalisatie en uitbreiding van een bakercyste. Zelden is er, zoals in deze casus (pijl), een inliggend vocht-vocht-niveaubeleid bij een acuut traumatische etiologie door sedimentatie van debrisis of rode bloedcellen.



Bij ruptuur volstaat een conservatief beleid: rust, hoogstand en analgetica.

CONCLUSIE

Een bakercyste is vrij frequent en is meestal secundair aan een onderliggende gewrichtsuitstorting van het kniegewricht. Een ruptuur kan klinisch een DVT nabootsen. Een nauwkeurig uitgevoerd echografisch onderzoek is de sleutel tot de correcte diagnose.

Referenties op www.ortho-rheumato.be

Figuur 2: Echografie van een ongecompliceerde bakercyste bij een andere patiënt.



Figuur 2a: Dwarse snede. Bemerkt de typische tekstballonvorm van de ongeruptureerde cyste.



Figuur 2b: Lengtedoorsnede. Bij een ongecompliceerde cyste is de begrenzing naar onder toe afgerond (pijlen), terwijl de onderrand gespitst is bij ruptuur (vergelijk met Figuur 1b).

OSTENIL®

OSTENIL® PLUS

OSTENIL® MINI



OSTENIL® gamma

Vermindert gewrichtspijn

Verbeterd gewrichtsfunctie

Behandeling van artrose



 TRB CHEMEDICA

Fabrikant:

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

HET IS NOOIT TE LAAT OM (GOED) TE LEREN LEZEN...

DE BETROUWBAARHEID VAN DIAGNOSTISCHE TESTS

Justine Slomian, Olivier Bruyère

Unité de Soutien Méthodologique en Épidémiologie et en Biostatistiques (Eenheid Methodologische Ondersteuning in de Epidemiologie en Biostatistiek), CHU de Liège, ULg

Diagnostische tests hebben alleen nut als we erop kunnen vertrouwen. De kwaliteit van een diagnostische test wordt gemeten aan de hand van twee parameters: de validiteit en de betrouwbaarheid. De validiteit kwam al aan bod in een vorig nummer. Vandaag hebben we het over de betrouwbaarheid. Wat is precies de betrouwbaarheid van een test? Hoe evalueer je die?

De betrouwbaarheid van een diagnostische test is het vermogen van de test om dezelfde meting te geven bij dezelfde personen, in het bijzonder het vermogen om personen op dezelfde manier in te delen, ongeacht de omstandigheden waarin de test wordt uitgevoerd of geïnterpreteerd. De betrouwbaarheid is eigenlijk het verkrijgen van dezelfde resultaten als een waarnemer (observer) de test uitvoert op twee verschillende momenten (zonder dat de gezondheidstoestand van de patiënt is veranderd). We spreken dan van intraobserverherhaalbaarheid, intraobserverovereenkomst (*agreement*) of van 'test-retest'. Hetzelfde geldt wanneer twee verschillende waarnemers dezelfde test doen. In dit geval spreken we van interobserverakkoord of -overeenkomst.

HOE MEET JE DE BETROUWBAARHEID VAN EEN DIAGNOSTISCHE TEST?

Anders dan bij de validiteit hangt de meting van de betrouwbaarheid van een diagnostische test af van het feit of het testresultaat een dichotomische dan wel een kwantitatieve variabele is.

HET RESULTAAT VAN DE TEST IS EEN DICHOTOMISCHE VARIABELE

In dat geval wordt de betrouwbaarheid gemeten aan de hand van het aantal overeenstemmende beoordelingen

tussen twee metingen uitgevoerd door dezelfde waarnemer of door twee waarnemers (zoals in het voorbeeld in **tabel 1**). Hiervoor wordt Cohen's kappacoëfficiënt (voor overeenkomst of *agreement*) gebruikt.

Eerst een voorbeeld uit de literatuur. Het meest gebruikte radiologische classificatiesysteem voor heterotopie ossificatie na totale heupartroplastiek is de schaal van Brooker. In 2002 stelden Della Valle et al. een nieuw classificatiesysteem voor om de intraobserverbetrouwbaarheid en het interobserverakkoord te verhogen. In een studie (Vasileiadis et al., 2016) werden deze twee classificatiesystemen met elkaar vergeleken (Brooker vs. Della Valle). Drie artsen onderzochten de fiches van 236 patiënten met gedocumenteerde radiografische heterotopie botvorming minstens twee maanden na totale heupartroplastiek. Ze evalueerden, onafhankelijk van elkaar, de hoeveelheid heterotopie botvorming volgens de classificatiesystemen van Brooker en Della Valle. De intraobserverbetrouwbaarheid en het interobserverakkoord van elk classificatiesysteem werden geëvalueerd met behulp van Cohen's kappaconcordantiecoëfficiënt (κ). De schaal van Brooker had een matige tot substantiële intraobserverbetrouwbaarheid ($0,43 \leq \kappa < 0,71$) en het classificatiesysteem van Della Valle had een aanzienlijke intraobserverbetrouwbaarheid ($0,65 \leq \kappa < 0,77$). De twee classificatiesystemen vertoonden een matig interobserverakkoord ($0,40 \leq \kappa < 0,60$).

Tabel 1: Berekening van de betrouwbaarheid van een diagnostische test.

Observator 2	Observator 1		Effect van het toeval		Onafhankelijkheid van de beoordelingen		Totaal		
	Positieve test	Negatieve test	Positieve test	Negatieve test	Positieve test	Negatieve test			
Positieve test	a	b	a'	b'	a''	b''	a+b		
<i>Voorbeeld</i>	35	20	20	30	22	33	55	50	55
Negatieve test	c	d	c'	d'	c''	d''	c+d		
<i>Voorbeeld</i>	5	40	20	30	18	27	45	50	45
Totaal	a+c	b+d	a'+b'	b'+d'	a''+b''	b''+d''	a+b+c+d = N		
<i>Voorbeeld</i>	40	60	40	60	40	60	100		

We gaan verder met een fictief voorbeeld. In **tabel 1** geeft het fictieve voorbeeld in het blauw de resultaten weer die werden verkregen door twee waarnemers, die dezelfde diagnostische test gebruikten op een cohort van honderd patiënten (bv. interpretatie van de resultaten van een echografie in geval van een vermoeden van appendicitis). Observator 1 vond 40 positieve tests (= aanwezigheid van appendicitis volgens hem) en observator 2 vond er 55. We moeten dus het aantal overeenstemmende beoordelingen tussen deze twee waarnemers berekenen: 35 positieve tests voor observator 1 waren dat ook voor observator 2 en 40 negatieve tests voor observator 1 waren dat ook voor observator 2. Het aantal overeenstemmende beoordelingen is dus gelijk aan $35+40/100 = 0,75$ of 75%. De waargenomen concordantie, p_o , is dus gelijk aan 'a+d/N'.

We moeten ons wel afvragen in welke mate toeval een rol speelt in dit resultaat. Het voorbeeld in het roze in **tabel 1** geeft de situatie weer waarin observator 1 de diagnostische test analyseerde, maar observator 2 hem niet analyseerde en zijn resultaten willekeurig bepaalde. In dit geval bedraagt de waargenomen concordantie $20+30/100 = 0,50$ of 50%. Met andere woorden: zelfs als een observator zijn werk niet doet, zijn er toch al 50% overeenstemmende beoordelingen. Een goede parameter voor concordantie moet dus rekening houden met het effect van toeval.

Cohen's kappacoëfficiënt berust op de waargenomen concordantie (p_o) EN houdt rekening met het effect van het toeval om de werkelijke concordantie te evalueren. Hiervoor moet men de toevallige overeenstemming (*chance agreement*, p_c) berekenen, die gelijk is aan $a''+d''/N$. We moeten eigenlijk theoretische aantallen a'', b'', c'' en d'' berekenen op basis van de hypothese van onafhankelijkheid van de beoordelingen. We moeten met andere woorden de overeenstemming berekenen die er zou zijn als er totale onafhankelijkheid van de beoordelingen in het spel was. Deze aantallen worden berekend met de volgende formule:

totaal lijn x totaal kolom/totaal. In het voorbeeld in het groen in **tabel 1** is de formule om de a'' te vinden de volgende: $55 \times 40 / 100 = 22$. De toevallige overeenstemming is dan gelijk aan $22+27/100 = 0,49$ of 49%.

Dankzij deze twee parameters is het mogelijk om vervolgens Cohens kappacoëfficiënt te berekenen: $K = (p_o - p_c) / (1 - p_c)$. Een perfecte concordantie stemt overeen met 1. Dus hoe dichter de K bij 1 ligt, hoe beter de concordantie of hoe betrouwbaarder de diagnostische test. In dit voorbeeld $K = (0,75 - 0,49) / (1 - 0,49) = 0,51$, wat overeenstemt met een matige concordantie.

Bij wijze van illustratie vindt u in **tabel 2** de manier waarop een K-coëfficiënt moet worden geëvalueerd. Wel moeten we waakzaam blijven. Het zijn maar cijfers en de interpretatie van de K-coëfficiënt is ook afhankelijk van de aard van het diagnostische hulpmiddel en van de context waarin het wordt gebruikt. Een voorbeeld. Een bloedonderzoek moet een zeer hoge K-coëfficiënt hebben (bijv.: $K = 0,51$ is dus niet voldoende en getuigt van een zeer lage betrouwbaarheid), omdat het gaat om een diagnostisch hulpmiddel dat wordt beschouwd als nauwkeurig en zeer betrouwbaar. Een afwijkend resultaat bij een bloedafname heeft dan ook gevolgen. Een middelmatige K-coëfficiënt voor een evaluatieschaal van de levenskwaliteit zou daarentegen minder

Tabel 2: Kwaliteit van de interobserverconcordantie, gemeten met behulp van de kappacoëfficiënt.

Niveau van overeenstemming	Kappa
Zeer goed	> 0,81
Goed	0,80 – 0,61
Matig	0,60 – 0,41
Middelmatig	0,40 – 0,21
Slecht	0,20 – 0,00
Zeer slecht	< 0,00

Een ander voorbeeld uit de literatuur. Naast beeldvorming op basis van magnetische resonantie (MRI) lijkt bifotonische absorptiometrie met röntgenstralen (DXA, wat staat voor *Dual Energy X-ray Absorptiometry*) te worden beschouwd als de gouden standaard in de klinische praktijk om de lichaamssamenstelling te evalueren. Toch wordt deze apparatuur niet zo vaak gebruikt als zou kunnen. Ze is namelijk duur (aankoop, uitrusting, werking en onderhoud) en niet draagbaar. Bio-elektrische impedantiemeting (BIA) zou een interessant alternatief kunnen zijn.

Om de diagnostische kwaliteit van dit hulpmiddel te verifiëren, evalueerden Buckinx et al. (2015) de betrouwbaarheid van het systeem BIA InBody S10® in het kader van de evaluatie van de lichaamssamenstelling. De appendiculaire spiermassa gedeeld door de tailleomtrek in het kwadraat ($ASM/taille^2$) werd gemeten met BIA en de intra- en interobserver-agreement werd geëvalueerd aan de hand van de intra-class-correlatiecoëfficiënt (ICC).

In deze studie werden 255 proefpersonen opgenomen. De concordantie van de test-retest van BIA was hoog, met een ICC van 0,79 (95%-CI: 0,75-0,84) als de metingen werden uitgevoerd door dezelfde waarnemer en een ICC van 0,75 (95%-CI: 0,69-0,80) als twee verschillende waarnemers ze uitvoerden. Deze resultaten tonen aan dat BIA reproduceerbaar is om de spiermassa te berekenen.

erg zijn, omdat het dan gaat om een meer subjectief hulpmiddel dat geen zware gevolgen zal hebben (bv. $K = 0,51$ kan in deze context volstaan).

In ons voorbeeld hierboven, omtrent de interpretatie van de resultaten van een echografie bij een vermoeden van appendicitis, is een K-coëfficiënt van 0,51 dus ook niet voldoende. Na de diagnose 'appendicitis' zal namelijk een chirurgische ingreep volgen. We moeten dus kunnen beschikken over een betrouwbaarder hulpmiddel dan dat, om geen nutteloze chirurgische handelingen te stellen.

In het voorbeeld van de studie van Vasileiadis et al. (2016) lijkt het classificatiesysteem van Della Valle betrouwbaarder te zijn dan de schaal van Brooker. Voor hetzelfde interobserverakkoord ($0,40 \leq K < 0,60$) had het systeem van Della Valle een hogere intraobserverbetrouwbaarheid ($0,65 \leq K < 0,77$) dan de schaal van Brooker ($0,43 \leq K < 0,71$).

HET RESULTAAT VAN DE TEST IS EEN KWANTITATIEVE VARIABELE

De intra-class-correlatiecoëfficiënt (ICC) is een van de meest gebruikte parameters om de betrouwbaarheid te meten van een meting waarvan het resultaat kwantitatief is. Het achterliggende principe is het ontleden van de variantie van de meting van de diagnostische test. Het gaat hier om de verhouding tussen de variatie gerelateerd aan de proefpersonen en de totale variatie. Hoe hoger de

observergerelateerde variatie, hoe minder betrouwbaar de test en hoe lager de ICC. De ICC wordt berekend met de volgende formule: $ICC = \text{intersubjectvariatie} / (\text{intersubjectvariatie} + \text{residuele variatie})$.

De ICC wordt uitgedrukt in waarden tussen 1 en -1. Hoe meer die waarde 1 benadert, hoe beter de overeenstemming tussen twee waarnemers en dus hoe hoger de betrouwbaarheid van de meting. Hoe dichter de waarde bij 0 ligt, hoe minder goed de overeenstemming is. Een waarde van -1 stemt overeen met een volledig gebrek aan *agreement*. Er bestaat niet echt een bepalende drempel voor de betrouwbaarheid van de ICC, maar volgens bepaalde artikels moet die hoger zijn dan 0,75 om te kunnen spreken van een goede betrouwbaarheid van de diagnostische test.

In ons voorbeeld lijkt BIA dus een betrouwbaar en reproduceerbaar hulpmiddel in het kader van de evaluatie van de spiermassa.

Bibliografie

- Bouyer J, Hémon D, Cordier S, et al. Épidémiologie - Principes et méthodes quantitatives. Édition TEC & DOC Lavoisier 2009, 498p.
- Buckinx F, Reginster J-Y, Dardenne N, et al. Concordance between muscle mass assessed by bioelectrical impedance analysis and by dual energy X-ray absorptiometry: a cross-sectional study. BMC Musculoskelet Disord 2015;16:60.
- Fletcher RH, Fletcher SW & Wagner EH. Épidémiologie clinique. Édition Pradel 1998, 279p.
- Vasileiadis GI, Itoigawa Y, Amanatullah DF, et al. Intraobserver reliability and interobserver agreement in radiographic classification of heterotopic ossification. Orthopedics 2017;40(1):e54-e58.

SAVE THE DATE
17.03.2018



MEMHO ME AND MY HOSPITAL

Mis dit 2^e symposium niet!

Accreditatie aangevraagd voor ethiek en economie

De **SPECIALIST**[®]
De actualiteit voor de arts-specialist

Met de steun van



en de Vlaamse
Vereniging voor
Gezondheidsrecht

PROGRAMMA | van 8u30 tot 13u30

08.00 – 08.30 Onthaal en inschrijving

Is er morgen nog een specialist in de zaal?

- 08.30 – 08.40 **Introductie** - dr. Marc Brosens, secretaris generaal VBS/GBS
- 08.40 – 08.55 **Aanwerving en loopbaanbegeleiding van specialisten, een uitdaging**
Dr. Ilke Montag, medisch directeur Imelda Bonheiden
- 08.55 – 09.10 **De specialist en IT: een gespannen verhouding**
Karel Deyvere, Chief Security Officer Microsoft
- 09.10 – 09.20 **Q&A**
- 09.20 – 09.35 **Ziekenhuisfinanciering: hoe moet het verder?**
Prof. Pol Leclercq, prof. gezondheidseconomie ULB
- 09.35 – 09.50 **De plaats van de specialist in het management**
Bruno Lefébure, CEO Chirec
- 09.50 – 10.20 **Q&A moderatoren** - France Dammel, hoofdredactrice Le Spécialiste - Pascal Selleslagh, hoofdredacteur De Specialist
Panel: dr. Luc Dirix, ASGB-Kartel • dr. Philippe Devos, Bvas • Pedro Facon, directeur FOD Volksgezondheid • dr. Michel Bafort, Orde • prof. dr. Philippe Coucke, hoofd Radiotherapie CHU Luik
- 10.20 – 10.40 Guest speaker: **Prof. Frank Vandebroucke** (KU Leuven, UA, Universiteit Amsterdam): pensioenen
- 10.40 – 11.10 Koffiepauze

Netwerkstress, leiderschap, visie

- 11.10 – 11.20 **Introductie** - dr. Jean-Luc Demeere, voorzitter VBS/GBS
- 11.20 – 11.35 **Kruisbestuiving vanuit het ziekenhuismanagement**
François Burhin, CEO Epicura
- 11.35 – 11.50 **Kruisbestuiving vanuit de ziekenfondsen**
Jean-Pascal Labille, socialistisch ziekenfonds
- 11.50 – 12.05 **Kruisbestuiving vanuit de juridische wereld**
Mr. Filip Dewallens, Dewallens & partners
- 12.05 – 12.40 **Q&A moderatoren** - France Dammel, hoofdredactrice Le Spécialiste - Pascal Selleslagh, hoofdredacteur De Specialist
Panel: dr. Roel Van Giel, Domus Medica • Margot Cloet, Zorgnet-Icuro • dr. Patrick Gérard, Gibbis, CEO St-Jean/Sint-Jan • dr. Marc Moens, Bvas • Aline Hotterbeex, Unessa, algemene ziekenhuizen
- 12.40 – 13.00 Guest speaker: **Alexander De Croo**, Vicepremier en minister van Ontwikkelings-samenwerking, Digitale Agenda, Telecom en Post (Open VLD) Leadership, digitalisering van de samenleving en de gezondheidszorg
- 13.00 Walking lunch

Interventie van
**Prof. Frank
Vandebroucke**
en van de
vicepremier
**Alexander
De Croo**

ONLINE
REGISTRATION



INFO | contact@health-avenue.be
INSCHRIJVING | <http://sympo.despecialist.eu>
PLAATS | Dolce La Hulpe Brussel



AGENDA

NATIONAAL

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

ADVANCED COURSE IN REVISION TOTAL KNEE ARTHROPLASTY

10/03/2018 – 08.30u-14.45u – Koninklijke Bibliotheek van België, Keizerslaan 4, 1000 Brussel
 Info: www.brusselskneecourse.be

ISB-CONGRES: DE VERBINDENDE KRACHT VAN SPORT

21-22/03/2018 – ICC Gent, Van Rysselbergheedreef 2, 9000 Gent
 Info: www.isbvzw.be/_uploads/congres2018/ISB_BROCHURE_18X25_def_nietvoordruk.pdf

4TH ANTWERP UPPER LIMB COURSE

23-24/03/2018 – Universiteit Antwerpen, Lab Human Anatomy & Embryology, Building TB, Campus Drie Eiken, Universiteitsbaan, 2610 Wilrijk
 Info: www.upperlimb.be

ORTHOPAEDICA BELGICA 2018

03-04/05/2018 – Square Brussels, Kunstberg 1, 1000 Brussel
 Info: www.orthobelgica.be

BELGIAN HAND GROUP SPRING MEETING**Carpal Ligamentous Instability prior to arthritis**

18-19/05/2018 – Complex Imagix, Boulevard Delwart 60, 7500 Tournai
 Info: www.belgianhandgroup.be

ULB – ERASMUSZIEKENHUIS**Conférences interservices pluridisciplinaires orthopédie-traumatologie**

19/04/2018 Controversies in upper limb trauma (19.00u – auditorium Kiekens, UZ Brussel)
 21/06/2018 Actualités en chirurgie de la main et du poignet (19.00u – Campus Molière Lonchamps, salle de réunion, 1^{er} étage, Marconistraat 142)
 Info: belgianhandgroup.be/admin/downloadpubliceventfile/144

Séminaires du vendredi matin

08.00u-08.30u, Erasmusziekenhuis, salle de séminaire, 2^e étage sud, Lenniksebaan 808, 1070 Brussel
 09/03/2018 Indemnisation des victimes des accidents du travail (D. Ayadi)
 16/03/2018 Techniques d'épiphysiodèse (S. Duca)
 23/03/2018 Ruptures distales du biceps (P.B. Verstraeten)
 30/03/2018 Actualités dans le traitement des fractures de l'humérus proximal (A. Safar)
 06/04/2018 Immobilisation plâtrée (B. Kapanci)
 13/04/2018 Banque d'os: du don de tissu à l'implantation des allogreffes (J.F. Collard)
 20/04/2018 Syndrome d'Essex-Lopresti (W. El Kazzi)
 27/04/2018 Repères en arthroplastie totale du genou (M. Pradier)
 04/05/2018 Scolioses congénitales (O. Delahaut)
 11/05/2018 Statistiques d'activité clinique, année 2017 (F. Burny, M. Donkerwolcke, F. Schuind)
 18/05/2018 Répercussions fonctionnelles et proprioceptives chez des patients ayant développé un SDRC du membre inférieur, résultats à long terme
 25/05/2018 Évaluation fonctionnelle du pied (C. Mahieu, P. Salvia)
 Info: belgianhandgroup.be/admin/downloadpubliceventfile/144

12^E CONGRÈS SPORT & GENOU**Les pathologies du coureur à pied**

21/04/2018, Espace Del goutte, Rue de Bois-Seigneur-Isaac 40, 1421 Ophain
 Info: www.sportetgenou.be

INTERNATIONAAL

MARCH

Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons

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

Combined meeting Belgian Association of Pediatric Orthopaedics & Werkgroep Kinderorthopedie Nederland

09/03/2018, Amsterdam (The Netherlands)
 Info: <http://kinderorthopedie.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

2nd World Arthroplasty Congress

19-21/04/2018, Rome (Italy)
 Info: wac2018.org

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: 2018.oarsi.org

MAY

ECTS 2018

26-29/05/2018, Valencia (Spain)
 Info: ects2018.org

EFORT 2018

30/05-01/06/2018, Barcelona
 Info: efort.org

Foot and ankle arthroscopy sports traumatology course (FAST)

31/05-01/06/2018, Amsterdam (The Netherlands)
 Info: acesamsterdam.nl

JUNE

EULAR 2018

13-16/06/2018, Amsterdam (The Netherlands)
 Info: congres.eular.org

JULY

Arthroscopy & arthroplasty 2018 Utrecht

02-06/07/2018, Utrecht (The Netherlands)
 Info: shoulder-elbow-knee.nl

**SAVE
THE DATE**

23/11 > 1/12
2018

8^{ste} Internationale Algemeen Geneeskundig en Farmaceutisch Symposium

23/11/2018 - 1/12/2018

INSCHRIJVINGSFORMULIER

Dokter / Apotheker: BTW-nummer

RIZIV / INAMI / APB: (verplicht voor de accreditatie):

Specialisatie:

Straat en nummer:

Postcode: Gemeente:

Telefoon: Fax:

GSM-nummer: E-mail:

Facturatieadres:

Indien u aparte facturatie wenst, gelieve ons per mail te contacteren met alle gegevens.

DEELNEMERS Naam en voornaam
(zoals vermeld op uw internationale reispas):

Mr / Mevr

Mr / Mevr

Uw inschrijving is definitief na ontvangst van het voorschot ten bedrage van € 1300.00 per persoon op rekening Frank Devos Reizen – Noordzandstraat 62 – 8000 BRUGGE (BNP Paribas Fortis, IBAN: BE06 2800 2250 2522, BIC: GEBABEBB) met vermelding "symposium CM2" + naam deelnemers en bevestiging door de organisator van het symposium Frank Devos Reizen. Meer informatie via 050/33.09.14 of info@frankdevosreizen.be

INSCHRIJVING voor (uw keuze aankruisen aub)

Kajuit:

Standaard dubbel dek B	€ 3390.00 per persoon	<input type="radio"/>
Standaard dubbel dek C	€ 3510.00 per persoon	<input type="radio"/>
Standaard dubbel dek D	€ 3630.00 per persoon	<input type="radio"/>
Deluxe dubbel dek F	€ 4730.00 per persoon	<input type="radio"/>
Suite dubbel dek D	€ 5230.00 per persoon	<input type="radio"/>
Standaard single (dek B)		
toeslag	€ 790.00 per persoon	<input type="radio"/>

Vluchten:

in economy class geen toeslag	<input type="radio"/>
in premium eco (op aanvraag) toeslag vanaf	OP AANVRAAG <input type="radio"/>
in business (op aanvraag) toeslag vanaf	OP AANVRAAG <input type="radio"/>

Fuel protection program

toeslag € 49.00 per persoon	<input type="radio"/>
-----------------------------	-----------------------

Verzekeringen

reisbijstand (Touring Travel Protect World)	<input type="radio"/>
toeslag € 54.00 per persoon	<input type="radio"/>
annulatie (zodat onderstaande annulatiekosten gedekt zijn):	<input type="radio"/>
toeslag 5.4% v/d totale reissom + € 3.00 poliskost	<input type="radio"/>

Ik wens te vertrekken vanuit (gelieve uw keuze aan te duiden):
BRUGGE / BRUSSELS AIRPORT / ST. GHISLAIN / PARIJS ORLY

Indien niets aangeduid zal voor u de vlucht in economy class en standaard kajuit B ingeboekt worden zonder enige verzekering.

VROEGBOEKKORTING INDIEN RESERVATIE VÓÓR 31/03/2018:
- € 100.00 per persoon

Annulatiekosten:

Annulatie vanaf inschrijving tot en met 30/06/2018:	€ 650.00 per persoon
Annulatie van 01/07/2018 tot en met 31/08/2018:	€ 1300.00 per persoon
Annulatie van 01/09/2018 tot en met 30/09/2018:	50% van de reissom
Annulatie van 01/10/2018 tot de dag van vertrek:	100% van de reissom

Internationale reispas
(6 maanden geldig na de terugreisdatum) verplicht!
Gelieve ons bij inschrijving een kopie te bezorgen!

Hierbij bevestig ik mijn deelname aan de studiereis en schrijf in voor het symposium CM2 met Frank Devos Reizen (Vergund Reiskantoor 1767) van 23 november tot en met 01 december 2018 aan de prijzen en voorwaarden vermeld op het programma en het inschrijvingsformulier.

Stempel Dokter / Apotheker	Handtekening	Datum
		... / ... / ...

Inschrijvingsformulier terug te sturen naar Frank Devos Reizen
– ter attentie van Kenny (fax: 050/33.36.77),
via e-mail naar info@frankdevosreizen.be

MEDI-SFEER

FarmaSfeer

De SPECIALIST®
De actualiteit voor de arts-specialist

Schrijf u online in: <https://goo.gl/8dZUHL> (<https://frankdevosreizen.be/nl-be/achtste-algemeen-geneeskundig-en-farmaceutisch-symposium>)

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. **Hulpstoffen 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). **Contra-indicaties:** Otezla is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque-psoriasis bij volwassen patiënten die geen respons hebben vertoond op of die een contra-indicatie hebben voor, 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. **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 patiëntpopulatie 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 namiddagdoses (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). **Pediatrische 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(en) 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 orgaanstelsel. In klinisch onderzoek met apremilast werden soms overgevoeligheidsreacties waargenomen (zie rubriek 4.3 van de SPK). **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 en 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). **Samenvatting van de bijwerkingen bij psoriatische artritis (PsA) en/of psoriasis (PSOR):** Infecties en parasitaire aandoeningen: Vaak: Bronchitis, Bovenstelselweginfectie, Nasofaryngitis. Immunusysteem/aandoeningen: Soms: Overgevoeligheid. Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Vaak: Verminderde eetlust*. Psychische stoornissen: Vaak: Slapeloosheid, Depressie. Soms: Zelfmoordgedachten en -gedrag†. Zenuwstelselaandoeningen: Vaak: Migraine*, Spanningshoofdpijn*, Hoofdpijn*. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum/aandoeningen: Vaak: Hoesten, Maagdarmstelselaandoeningen: Zeer vaak: Diarree*, Misselijkheid*. Vaak: Braken*, Dyspepsie, Frequentie stoelgang, Bovenbuikpijn*, Gastro-oesofageale refluxziekte. Soms: Gastro-intestinale bloeding. Huid- en onderhuidsaandoeningen: Soms: Huiduitslag, Skeletstelsel- en bindweefsel/aandoeningen: Vaak: Rugpijn*. 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 van de SPK). **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 van de SPK voor patiënten met ondergewicht aan het begin van de behandeling. **Speciale populaties: Oudere patiënten:** Uit ervaringen na het in de handel brengen is gebleken dat oudere patiënten ≥65 jaar een groter risico op de complicaties ernstige diarree, misselijkheid en braken kunnen lopen (zie rubriek 4.4 van de SPK). **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: 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. **NUMMERS 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:** 09/11/2017. 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. Lebwohl 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 SAT0408; 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.

