

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

- ~ Aanbevelingen voor sport bij volwassenen met een aangeboren hartafwijking
- ~ Zin en onzin van testosteronbehandeling bij oudere mannen: focus op spier en bot
- ~ *Belgian Bone Club: 2021 Clinical Update Symposium (deel 2)*

Ortho-Rheumato
ook op internet



XELJANZ[®]
[tofacitinib citrate]
5 mg tablets



Help hen vooruit. Bescherm hen langdurig met Prolia®

Publieksprijs: € 181,34*

Remgeld: € 8,00 of € 12,10
voor uw patient 1 injectie
voor 6 maanden behandeling



 **prolia**[®]
denosumab

Terugbetaald voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op fracturen*

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:** Dit geneesmiddel bevat 47 mg sorbitol per ml oplossing. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **3. FARMACEUTISCHE VORM:** Oplossing voor injectie (injectievloeistof). Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing. **4. KLINISCHE GEGEVENS: 4.1 Therapeutische indicaties:** Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op fracturen. Bij postmenopauzale vrouwen vermindert Prolia het risico op wervelfracturen, niet-wervelfracturen en heupfracturen significant. Behandeling van botverlies gerelateerd aan hormoonablatietherapie bij mannen met prostaatkanker die een verhoogd risico lopen op fracturen (zie rubriek 5.1). Bij mannen met prostaatkanker die hormoonablatietherapie ondergaan, vermindert Prolia het risico op wervelfracturen significant. De noodzaak voor het voortzetten van de behandeling dient per patiënt periodiek opnieuw te worden bekeken op individuele basis gebaseerd op de voordeles en potentiële risico's van denosumab, in het bijzonder na een gebruik van 5 jaar of meer (zie sectie 4.4). **4.2 Dosering en wijze van toediening: Dosering:** De aanbevolen dosis is 60 mg denosumab 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. **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). **4.4 Ouderen (leeftijd ≥ 65):** Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig. **Nierfunctiestoornis:** Voor patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen voor de monitoring van calcium). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met langdurige systemische glucocorticoid therapie en een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min). **Leverfunctiestoornis:** De veiligheid en werkzaamheid van denosumab bij patiënten met een leverfunctiestoornis zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.2). **Pediatrische patiënten:** Prolia wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen (leeftijd < 18 jaar) omdat de veiligheid en werkzaamheid van Prolia bij deze patiëntengroep niet zijn vastgesteld. Remming van RANK/RANK ligand (RANKL) werd in experimenteel onderzoek bij dieren geassocieerd met remming van de botgroei en de tanddoorbraak (zie rubriek 5.3). **Wijze van toediening:** Voor subcutaan gebruik. Toediening dient te geschieden door iemand die voldoende is getraind in het geven van injecties. Voor instructies over het gebruik, de toediening en de verwijdering, zie rubriek 6.6. **4.5 Bijwerkingen: Samenvatting van het veiligheidsprofiel:** De meest voorkomende bijwerkingen van denosumab (voorkomend bij meer dan een op de tien patiënten) zijn skeletspierstelselpijn en pijn in de extremiteiten. Bij patiënten die denosumab gebruiken zijn soms gevallen van cellulitis en zelden gevallen van hypocalciëmie, osteonecrose van de kaak en atypische femurfracturen waargenomen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 - beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). **Getabellerde lijst van bijwerkingen:** De gegevens in de onderstaande tabel (tabel 1) beschrijven bijwerkingen gerapporteerd in klinische fase II- en fase III-onderzoeken met patiënten met osteoporose en patiënten met borst- of prostaatkanker die hormoonablatietherapie kregen, en/of spontaan gemelde bijwerkingen. De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen (zie tabel 1): zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep en systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Tabel 1. Bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten met osteoporose en patiënten met borst- of prostaatkanker die hormoonablatietherapie kregen: MedDRA systeem/orgaanklasse, Frequentiegroep, Bijwerking: **Infecties en parasitaire aandoeningen:** Vaak: Infectie van de urinewegen, Infectie van de bovenste luchtwegen; Soms: Diverticulitis¹, Cellulitis¹, Oorinfectie. **Immuunsysteemstoornissen:** Zelden: Geneesmiddelovergevoeligheid¹, Anafylactische reactie¹. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Zelden: Hypocalciëmie¹. **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: Ischias. **Maagdarmstelselaandoeningen:** Vaak: Obstipatie, Buikklachten. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag, Eczeem, Alopecia; Soms: Lichenoïde reacties door medicatiegebruik¹; Zeer zelden: Overgevoeligheidsvasculitis. **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 Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen. ² Zie rubriek 4.4. In een gepoolde analyse van data van alle fase II en III placebogecontroleerde onderzoeken werd een influenza-achtige ziekte gerapporteerd met een ruwe incidentie van 1,2% voor denosumab en 0,7% voor placebo. Hoewel deze onbalans waargenomen werd in een gepoolde analyse, is dit niet waargenomen in een gestratificeerde analyse. **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: Hypocalciëmie:** In twee fase III placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, had na toediening van Prolia ongeveer 0,05% (2 van de 4.050) van de patiënten een daling van de serumcalciumspiegel (minder dan 1,88 mmol/l). Daling van de serumcalciumspiegel (minder dan 1,88 mmol/l) werd niet gemeld bij de twee fase III placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten die hormoonablatietherapie kregen en ook niet bij het fase III placebogecontroleerde klinische onderzoek bij mannen met osteoporose. In de postmarketingsetting zijn zeldzame gevallen van ernstige symptomatische hypocalciëmie gerapporteerd voornamelijk bij patiënten met een verhoogd risico op hypocalciëmie die denosumab 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 veranderde mentale toestand (zie rubriek 4.4). Symptomen van hypocalciëmie in klinische onderzoeken met denosumab waren onder meer paresthesieën of spierstijfheid, spiertrekkingen, spasmen en spierkrampen. **Huidinfecties:** In fase III placebogecontroleerde klinische onderzoeken, bleek de totale incidentie van huidinfecties in de placebo- en de denosumab groep vergelijkbaar: bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (placebo [1,2%, 50 van de 4.041] versus Prolia [1,5%, 59 van de 4.050]); bij mannen met osteoporose (placebo [0,8%, 1 van de 120] versus Prolia [0%, 0 van de 120]); bij borst- en prostaatkankerpatiënten die hormoonablatietherapie kregen (placebo [1,7%, 14 van de 845] versus Prolia [1,4%, 12 van de 860]). Huidinfecties die leidden tot ziekenhuisopname werden gemeld bij 0,1% (3 van de 4.041) van de postmenopauzale vrouwen met osteoporose die placebo kregen versus 0,4% (16 van de 4.050) van deze vrouwen die Prolia kregen. Deze voorvallen betroffen voornamelijk cellulitis. Huidinfecties die werden gemeld als ernstige bijwerkingen in onderzoeken bij patiënten met borst- of prostaatkanker bleken een vergelijkbare frequentie te vertonen in de placebogroep (0,6%, 5 van de 845) en de Proliagroep (0,6%, 5 van de 860). **Osteonecrose van de kaak:** ONJ is zelden gemeld, bij 16 patiënten, in klinische onderzoeken bij patiënten met osteoporose en patiënten met borst- of prostaatkanker die hormoonablatietherapie kregen waaraan in totaal 23.148 patiënten meededen (zie rubriek 4.4). Dertien van deze gevallen van ONJ deden zich voor bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose tijdens het klinische fase III-extensieonderzoek na behandeling met denosumab 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 denosumab. Het risico op ONJ nam toe met de duur van de blootstelling aan denosumab. **Atypische femurfracturen:** In het klinisch onderzoeksprogramma bij osteoporose zijn zelden atypische femurfracturen gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met denosumab (zie rubriek 4.4). **Diverticulitis:** In één fase III placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met prostaatkanker die androgeenprivatietherapie (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 postmarketingsetting 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 postmarketingsetting. 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. **Lichenoïde reacties door medicatiegebruik:** Lichenoïde reacties door medicatiegebruik (bijvoorbeeld reacties die lijken op lichen planus) zijn gemeld bij patiënten in de postmarketingsetting. **Andere speciale populaties: Nierfunctiestoornis:** Bij klinische onderzoeken bleek dat patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) 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.fago.be; **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nederland. **Lokale vertegenwoordiger:** Amgen n.v., Telecomlaan 5-7, B-1831 Diegem, tel 02/775.27.11. **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/110/16/018/003. **Afleveringswijze:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **Datum van herziening van de verkorte SPK:** september 2020.

* Terugbetalingscondities zie www.riziv.fgov.be, laatst geraadpleegd januari 2021

ORTHO-RHEUMATO

Tweemaandelijks
6 nummers per jaar
(speciale uitgaven inbegrepen)

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

OPLAGE
2.750 exemplaren

HOOFDREDACTEUR
Alex Van Nieuwenhove

REDACTIE
Dominique-Jean Bouilliez
Philippe Mauclet

EINDREDACTIE
Stéphanie Héron

PRODUCTIE
Denis Thiry

PUBLICITEIT
France Neven
f.neven@rmnet.be

SALESASSISTENTE
Leslie Selvais

VERANTWOORDELIJKE UITGEVER
Vincent Leclercq

JAARLIJKS ABONNEMENT (BELGIË)
€120

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

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

**WOORD VOORAF****BEPAS, EEN REAL LIFE COHORT
IN PSORIASISARTRITIS**

Psoriasisartritis (PsA) wordt gekenmerkt door een heterogene presentatie: perifere artritis, dactylitis, enthesitis en axiale aantasting. Daarnaast kunnen ook huid- en nagelziekten, inflammatoire darmziekten en uveïtis, evenals metabole, cardiovasculaire en psychiatrische comorbiditeit aanwezig zijn. Actieve ziekte leidt tot gewrichtsmisvorming, invaliditeit en sociale uitsluiting bij een aanzienlijk aantal patiënten. De impact van PsA is vergelijkbaar met deze van reumatoïde artritis.

Het ontbreken van passende epidemiologische studies, de late erkenning van PsA als een afzonderlijke ziekte-entiteit en de onderschatting van de ernst ervan, hebben geleid tot een onvolledige beoordeling van het ziektespectrum van PsA en de impact ervan, inclusief comorbiditeit, levenskwaliteit, functieverlies, sociale uitsluiting en mortaliteit. De recente komst van biologicals (bDMARD) (anti-TNF-alfa, anti-IL17 en anti-IL23), heeft een voordien nooit gezien effect op de aanpak van de ziekte en heeft de vooruitzichten voor PsA-patiënten drastisch verbeterd.

De *Belgian Epidemiological Psoriatic Arthritis Study* (BEPAS) heeft de ernst, de levenskwaliteit en ziekte-impact in kaart gebracht in de *biological era* bij PsA-patiënten in academische en niet-academische centra in België. Het cohort bevestigt de grote variatie in ziekteduur, aanvangsleeftijd, klinische betrokkenheid en impact op de levenskwaliteit. Bij inclusie had 40% nog steeds pijnlijke en/of gezwollen gewrichten, ondanks actieve behandeling. Deze studie rapporteert een hoge frequentie van spinale klachten (bij > 70%). Axiale betrokkenheid bij PsA is slecht gedefinieerd en blijft een belangrijk discussiepunt. Huid- en nagelaantasting zijn iets minder uitgesproken, mogelijk door het frequente gebruik van bDMARD's in dit cohort. Bij de meeste patiënten (90%) zijn ooit conventionele DMARD's (cDMARD's) gestart. Ze worden nog steeds gebruikt bij ongeveer 70%. Een kleine helft van de patiënten wordt ook nog actief behandeld met een biologisch geneesmiddel. Dit hoge gebruik van cDMARD's en bDMARD's weerspiegelt de ernst van de ziekte.

Ondanks actieve behandeling en follow-up, heeft bijna de helft van de patiënten aanhoudende actieve perifere ziekte met pijnlijke en/of gezwollen gewrichten, dactylitis of enthesitis bij inclusie. Daarnaast is er ook nog een frequent gebruik van corticosteroiden, NSAID's en pijnstillers. Niettemin vindt de meerderheid van de patiënten hun toestand aanvaardbaar (62%). Daarentegen heeft een minderheid (43%) van de patiënten een minimale ziekteactiviteit en is slechts 1 op 10 in remissie.

PsA heeft een impact op de fysieke functie, levenskwaliteit en algemene gezondheid. Algemeen was de lichamelijke gezondheid goed tot aanvaardbaar (HAQ gemiddelde score: 0,7), maar 25% had een hoge score op de HAQ. Alle domeinen van de levenskwaliteit worden beïnvloed bij PsA, met lagere scores dan de algemene bevolking. Er lijkt een grotere impact op de fysieke component dan op de mentale component, ongeacht de duur van de ziekte. De lage remissiegraad en de hoge frequentie van functieverlies (HAQ > 0,3) is mogelijk te wijten aan een laattijdige diagnose: gemiddeld 7 maanden tussen de eerste symptomen en de diagnose. Een vertraging van 6 maanden tussen begin van symptomen en het eerste bezoek met een reumatoloog draagt reeds bij tot het ontstaan van erosies en een slechtere fysieke functie op lange termijn. Onze studie bevestigt ook de hoge prevalentie van obesitas, hypercholesterolemie, hypertensie en type 2-diabetes in PsA-patiënten. Overgewicht kan de behandeling beïnvloeden en draagt bij tot het cardiovasculaire risicoprofiel bij deze patiënten.

Globaal kunnen we stellen dat ondanks de beschikbaarheid van vele therapeutische opties nog steeds veel patiënten veel last van de ziekte ervaren, met actieve gewrichtsontsteking, comorbiditeit met een verminderde levenskwaliteit en aanzienlijke invaliditeit. Het BEPAS-cohort is een unieke kans om huidige impact van de ziekte te bestuderen, teneinde betere behandelingsstrategieën te ontwikkelen.

Kurt de Vlam vanwege de BEPAS-onderzoekers

BEPAS study investigators:

Kurt de Vlam, UZ Leuven; Serge Steinfeld, St Jan, Brussel; Adrien Nzeusseu Toukap, Clin. Univ. St Luc, Brussel; Filip van den Bosch, UZ Gent; Rik Joos, ZNA, Antwerpen; Piet Geussens, RheumaClinic Genk; Hermine Leroi, MSD, Brussel; Rik Lories, UZ Leuven; Marthe Van Den Berghe, ASZ, Aalst; Mieke Devinck, AZ St Lucas, Brugge; Isabel Peene, AZ St Jan, Brugge; Qu JianGang, Iris Sud, Brussel; Silvano Dalli'Armellina, ND de Grace, Gosselies; Jan Lenaerts, Reuma Instituut, Hasselt; Michel Malaise, CHU de Liège; Marc Vanden Berghe, GHC Saint-Joseph Gilly; Martin Maertens, AZ Damián, Oostende; Filip Van Bruwaene, AZ Delta, Roeselaere; Veerle Taelman, Heilig Hart Ziekenhuis, Leuven

De studie is gesponsord door MSD Belgium

INHOUD

WOORD VOORAF

BEPAS, EEN REAL LIFE COHORT IN PSORIASISARTRITIS

Kurt de Vlam, vanwege de BEPAS-onderzoekers

3

CONGRES

BELGIAN BONE CLUB: 2021 CLINICAL UPDATE SYMPOSIUM (DEEL 2)

Alex Van Nieuwenhove (hoofdredacteur)

7

SPORT

AANBEVELINGEN VOOR SPORT BIJ VOLWASSENEN MET EEN AANGEBOREN HARTAFWIJKING

Werner Budts (UZ Leuven)

11

ORTHO

CHIRURGISCHE BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN OTTO BIJ KINDEREN

Christophe Kabore (CHU Sart Tilman, Liège), et al.

20

BOTMETABOLISME

ZIN EN ONZIN VAN TESTOSTERONBEHANDELING BIJ OUDERE MANNEN: FOCUS OP SPIER EN BOT

Leen Antonio, Evelien Gielen, Marian Dejaeger (UZ Leuven)

26

NIEUW IN DE REUMATOLOGIE

UIT DE LITERATUUR

Jean-Claude Lemaire

30

SPORT

SPORTDEELNAME EN FYSIEKE ACTIVITEIT VOOR EN NA EEN KNIEPROTHESE

Marco Konings en Kurt Claeys (KU Leuven)

35

BEELDEN EN BEWEGING

HIELPIJN BIJ EEN TRIATLONATLEET: DENK VERDER DAN EEN ACHILLESPEESTENDINOPATHIE

Kelly Di Dier, Adelard De Backer (AZ Sint-Lucas, Gent), Filip Vanhoenacker (AZ Sint-Maarten, Mechelen)

40

ORTHO-RHEUMATO

EDITORIAL BOARD

Thierry Appelboom

Yves Boutsen

Jean-Pierre Castiaux

André Debruyne

Luc De Clerck

Filip De Keyser

Luc De Smet

Jean-Pierre Devogelaer

Patrick Durez

Chris Goossens

Peggy Jacques

Bernard Lauwerys

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.

TIME ONLY MAKES IT
CLEARER.

olumiant.
(baricitinib) tablets

For your patients with
rheumatoid arthritis*

Potente en selectieve JAK 1 & 2 Inhibitor



Superieure verbeteringen vergeleken met adalimumab + MTX**¹



Snelle en blijvende vermindering van symptomen¹



Oraal, 1 tablet/dag²



Geen immunogeniciteit³



**Real world evidence & efficiëntie- en veiligheidsdata
op lange termijn** beschikbaar^{4,5}

1. Taylor PC et al. NEJM 2017;376:652-62. 2. Olumiant Summary of Product Characteristics – Latest version. 3. Taylor et al Rheumatology 2019;58:i17_i26.

4. Genovese MC et al. Lancet Rheumatology. 2020;2: e347–57. 5. Smolen JS et al. Rheumatology 2020;00:1–11 doi:10.1093/rheumatology/keaa576.

* Olumiant is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op één of meer disease modifying anti rheumatic drugs of daar intolerant voor zijn voor de behandeling van matige tot ernstige reumatoïde artritis. Olumiant kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrexaat

** Statistische superieure verbetering versus adalimumab + Methotrexaat in ACR20 respons en verschil van baseline in DAS28-CRP, beiden op week 12.

JAK = Januskinase; MTX = methotrexate; ACR20 = American College of Rheumatology 20% response; DAS28-CRP = 28-joint Disease Activity Score, based on the C-reactive protein level

Dit materiaal is bestemd voor personen die wettelijk bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of af te leveren.

AFLEVERINGSWIJZE: Geneesmiddel dat aan beperkt geneeskundig voorschrift is gebonden.

Responsible publisher: ELB - Markiesstraat 1/4B rue du Marquis - 1000 Brussels | PP-BA-BE-0287 JAN 202

Lilly

	VERPAKKING	PUBLIEKSPRIJS	REMGELD PATIËNT		Tb
			Actief	WIGW	
Olumiant 2 mg	28 Tabletten	€ 1.048,47	€ 12,10	€ 8,00	Bf
	84 Tabletten	€ 2.502,87	€ 15,00	€ 9,90	Bf
Olumiant 4 mg	28 Tabletten	€ 1.048,47	€ 12,10	€ 8,00	Bf
	84 Tabletten	€ 2.502,87	€ 15,00	€ 9,90	Bf

ESSENTIËLE GEGEVENS VAN DE SKP ▼ 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 voor het rapporteren van bijwerkingen. **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten, Olumiant 4 mg filmomhulde tabletten. **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten. Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg baricitinib. **Olumiant 4 mg filmomhulde tabletten.** Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg baricitinib. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **3. FARMACEUTISCHE VORM** Filmomhulde tablet (tablet). **Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten** Lichtroze, 9,0 x 7,5 mm langwerpige tabletten, met aan de ene zijde ingeslagen "Lilly" en aan de andere zijde "2". **Olumiant 4 mg filmomhulde tabletten** Medium roze, 8,5 mm ronde tabletten, met aan de ene zijde ingeslagen "Lilly" en aan de andere zijde "4". De tabletten hebben aan beide zijden een uitholling. **4. KLINISCHE GEGEVENS 4.1 Therapeutische indicaties** **Reumatoïde artritis** Olumiant is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op één of meer disease-modifying antirheumatic drugs of daar intolerant voor zijn voor de behandeling van matige tot ernstige reumatoïde artritis. Olumiant kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrexaat (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1 voor de beschikbare gegevens over andere combinaties). **Atopische dermatitis** Olumiant is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassen patiënten die in aanmerking komen voor systemische therapie. **4.2 Dosering en wijze van toediening** De behandeling moet worden ingesteld door artsen met ervaring in de diagnostiek en behandeling van de aandoeningen waarvoor Olumiant is geïndiceerd. **Dosering Reumatoïde artritis** De aanbevolen dosis Olumiant is 4 mg eenmaal daags. Een dosis van 2 mg eenmaal daags is geschikt voor patiënten van bijvoorbeeld > 75 jaar oud en kan geschikt zijn voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische of recidiverende infecties. Een dosis van 2 mg eenmaal daags kan ook worden overwogen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit met 4 mg eenmaal daags stabiel onder controle is gekomen en die in aanmerking komen voor geleidelijke dosisverlaging (zie rubriek 5.1). **Atopische dermatitis** De aanbevolen dosis Olumiant is 4 mg eenmaal daags. Een dosis van 2 mg eenmaal daags is geschikt voor patiënten van bijvoorbeeld > 75 jaar oud en kan geschikt zijn voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische of recidiverende infecties. Een dosis van 2 mg eenmaal daags moet worden overwogen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit met 4 mg eenmaal daags stabiel onder controle is gekomen en die in aanmerking komen voor afbouwen van de dosering (zie rubriek 5.1). Olumiant kan worden gebruikt met of zonder topische corticosteroiden. De werkzaamheid van Olumiant kan worden versterkt als het gegeven wordt met topische corticosteroiden (zie rubriek 5.1). Topische calcineurineremmers kunnen worden gebruikt maar dienen te worden voorbehouden voor alleen de gevoelige gebieden, zoals het gezicht, de neus, intertrigineuze en genitale gebieden. Stoppen met de behandeling moet worden overwogen bij patiënten die na 8 weken behandeling geen tekenen van therapeutisch voordeel hebben laten zien. **Start van de behandeling** De behandeling moet niet worden gestart bij patiënten met een absolute lymfocytentelling (ALC) van minder dan 0,5 x 10⁹ cellen/l, een absolute neutrofielentelling (ANC) van minder dan 1 x 10⁹ cellen/l of met een hemoglobinewaarde van minder dan 5 mmol/l. De behandeling kan worden ingesteld zodra de waarden tot boven deze limieten hersteld zijn (zie rubriek 4.4). **Nierfunctiestoornissen** De aanbevolen dosis is 2 mg eenmaal daags bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min. Olumiant wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min (zie rubriek 5.2). **Leverfunctiestoornissen** Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Olumiant wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). **Gelijktijdige toediening met OAT3-remmers** De aanbevolen dosis is 2 mg eenmaal daags bij patiënten die organische aniontransporter 3 (OAT3)-remmers met een sterk remmend potentieel gebruiken, zoals probenecide (zie rubriek 4.5). **Overden** De klinische ervaring bij patiënten > 75 jaar is zeer beperkt en bij deze patiënten is een aanvangsdosering van 2 mg passend. **Pediatrie patiënten** De veiligheid en werkzaamheid van Olumiant bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Wijze van toediening** Voor oraal gebruik. Olumiant wordt eenmaal daags met of zonder voedsel ingenomen en kan op elk moment van de dag worden ingenomen. **4.3 Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Zwangerschap (zie rubriek 4.6). **4.8 Bijwerkingen** **Samenvatting van het veiligheidsprofiel** In placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis die tot 16 weken duurden, waren de meest gemelde bijwerkingen die optraden bij ≥ 2 % van de patiënten die met Olumiant-monotherapie of in combinatie met conventionele synthetische DMARD's werden behandeld, verhoogd LDL-cholesterol (33,6 %), bovensteluchtweginfecties (14,7 %) en hoofdpijn (3,8 %). Herpes zoster (1,4 %) was een van de gemelde infecties bij behandeling met Olumiant. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij atopische dermatitis die tot 16 weken duurden, waren de meest gemelde bijwerkingen die optraden bij ≥ 2 % van de patiënten die met Olumiant-monotherapie of in combinatie met topische corticosteroiden werden behandeld hetzelfde als waargenomen bij reumatoïde artritis met uitzondering van verhoogd LDL-cholesterol (13,2 %) en herpes simplex (6,1 %). In de klinische onderzoeken bij atopische dermatitis was de frequentie van herpes-zosterinfecties bij patiënten die met baricitinib werden behandeld zeer laag. **Tabel met bijwerkingen Reumatoïde artritis** In totaal 3770 patiënten werden in klinische onderzoeken naar reumatoïde artritis met Olumiant behandeld, wat neerkwam op 10.127 patiëntjaren aan blootstelling. Daarvan werden 2960 patiënten met reumatoïde artritis minstens één jaar aan Olumiant blootgesteld. Er werden zeven placebogecontroleerde studies samengevoegd (1142 patiënten op 4 mg eenmaal daags en 1215 patiënten op placebo) om de veiligheid van Olumiant te beoordelen in vergelijking met placebo tot maximaal 16 weken na instelling van de behandeling. **Atopische dermatitis** In totaal werden 2531 patiënten in klinische onderzoeken voor atopische dermatitis met Olumiant behandeld, hetgeen neerkomt op een totaal van 2247 patiëntjaren aan blootstelling. Daarvan werden 1106 patiënten met atopische dermatitis ten minste één jaar aan Olumiant blootgesteld. Vijf placebogecontroleerde studies werden samengevoegd (489 patiënten op 4 mg eenmaal daags en 743 patiënten op placebo) om de veiligheid van Olumiant in vergelijking met placebo tot maximaal 16 weken na instelling van de behandeling te beoordelen. **Tabel 2.** Bijwerkingen Geschatte frequentie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000). De frequenties in tabel 2 zijn gebaseerd op samengevoegde gegevens van de indicaties reumatoïde artritis en atopische dermatitis tenzij anders vermeld; waar slechts in één indicatie grote verschillen en frequentie zijn waargenomen, wordt dit toegevoegd in de voetnoten onder de tabel. **Systeem/ orgaanklasse: Infecties en parasitaire aandoeningen: Zeer vaak: Bovensteluchtweg-infecties: Vaak: Herpes zoster^a Herpes simplex Gastro-enteritis Urineweginfecties Pneumonie^b. Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen: Vaak: Trombocytose > 600 x 10⁹ cellen/l^c. Soms: Neutropenie < 1 x 10⁹ cellen/l^d. Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Zeer vaak: Hypercholesterolemie^e. Soms: Hypertriglyceridemie^f. Zenuwstelsel-aandoeningen: Vaak: Hoofdpijn. Maagdarmstelsel-aandoeningen: Vaak: Misselijkheid^g Buikpijn. Soms: Diverticulitis. Lever- en galaandoeningen: Vaak: ALT verhoogd^h ≥ 3 x ULN^d. Soms: AST verhoogd^h ≥ 3 x ULN^d. Huid- en onderhuid-aandoeningen: Vaak: Rash Acneⁱ. Immunusysteem-aandoeningen: Soms: Opzwellen van het gezicht, urticaria. Ademhalingsstelsel- borstkas- en mediastinum-aandoeningen: Soms: Longembolie. Bloedvataandoeningen: Soms: Diep veneuze trombose. Onderzoeken: Vaak: Verhoogd creatinefosfokinase > 5 x ULN^d. Soms: Gewichtstoename. ^a Omvat bij laboratoriummonitoring gedetecteerde veranderingen (zie tekst hieronder). ^b De frequentie van herpes zoster is gebaseerd op de klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis. ^c De frequentie van acne en verhoogd creatinefosfokinase > 5 x ULN is gebaseerd op de samengevoegde klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis en atopische dermatitis. Bij patiënten die in de klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis met baricitinib werden behandeld, kwamen deze voorvallen voor met een frequentie soms. ^d De frequentie van longontsteking, trombocytose > 600 x 10⁹ cellen/l, misselijkheid en ALT ≥ 3 x ULN is gebaseerd op de samengevoegde klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis en atopische dermatitis. Bij patiënten die in de klinische onderzoeken bij atopische dermatitis met baricitinib werden behandeld, kwamen deze voorvallen voor met een frequentie soms. **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen Maagdarmstelsel-aandoeningen** In klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis was de frequentie van misselijkheid tot en met week 52 met de combinatiebehandeling van methotrexaat en Olumiant bij behandelingsnaïeve patiënten hoger (9,3 %) dan voor methotrexaat alleen (6,2 %) of Olumiant alleen (4,4 %). Misselijkheid kwam het vaakst voor tijdens de eerste 2 behandelingsweken. In klinische onderzoeken bij atopische dermatitis die tot 16 weken duurden was de frequentie van misselijkheid met Olumiant 0,8 %. In gecontroleerde onderzoeken bij reumatoïde artritis die tot 16 weken duurden trad buikpijn op bij 2,1 % van de patiënten die met Olumiant 4 mg werden behandeld en bij 1,4 % van de patiënten die met placebo werden behandeld. De frequentie van buikpijn in klinische onderzoeken bij atopische dermatitis was hetzelfde. De gevallen waren gewoonlijk licht, voorbijgaand, hielden geen verband met infectieuze of inflammatoire aandoeningen van het maagdarmstelsel en leid-**

den niet tot onderbreking van de behandeling. **Infecties Reumatoïde artritis** In gecontroleerde studies die tot 16 weken duurden, was de incidentie van alle infecties (aantal patiënten met > 1 voorval per 100 patiëntjaren blootstelling) 101 met Olumiant tegen 83 in de placebogroep. De meeste infecties waren licht tot matig van ernst. In onderzoeken met beide doses werden infecties gemeld bij 31,9 %, 28,8 % en 24,1 % van de patiënten tot 16 weken in de groep met respectievelijk 4 mg, 2 mg en placebo. De voor Olumiant gemelde infectiegerelateerde bijwerkingen in vergelijking met placebo waren: bovensteluchtweginfecties (14,7 % vs. 11,7 %), urineweginfecties (3,4 % vs. 2,7 %), gastro-enteritis (1,6 % vs. 0,8 %), herpes simplex (1,8 % vs. 0,7 %), en herpes zoster (1,4 % vs. 0,4 %). Bij behandelingsnaïeve patiënten kwamen tot week 52 bovensteluchtweginfecties met de combinatiebehandeling van methotrexaat en Olumiant (26,0 %) vaker voor dan met methotrexaat alleen (22,9 %) of Olumiant alleen (22,0 %). Ernstige infecties kwamen met Olumiant even vaak (1,1 %) voor als met placebo (1,2 %). Voor Olumiant waren de vaakst voorkomende ernstige infecties herpes zoster en cellulitis. Het aantal ernstige infecties bleef bij langdurige blootstelling stabiel. De algehele incidentie van ernstige infecties in het klinische onderzoeksprogramma was 3,2 per 100 patiëntjaren. **Atopische dermatitis** In gecontroleerde onderzoeken die tot 16 weken duurden was de incidentie van alle infecties (aantal patiënten > 1 voorval per 100 patiëntjaren blootstelling) 155 met Olumiant 4 mg vergeleken met 118 in de placebogroep. De meeste infecties waren licht tot matig van ernst. Infecties werden gemeld bij 31,5 %, 29,8 % en 24,2 % van de patiënten tot 16 weken in respectievelijk de 4 mg, 2 mg- en placebogroep. Het percentage patiënten dat infectiegerelateerde bijwerkingen met Olumiant 4 mg meldde, was in vergelijking met placebo: bovensteluchtweginfecties (17,5 % vs. 14,1 %), urineweginfecties (2,0 % vs. 0,8 %), gastro-enteritis (1,2 % vs. 0,5 %), herpes simplex (6,1 % vs. 2,7 %), herpes zoster (0 % vs. 0,3 %) en pneumonie (0 % vs. 0,1 %). In de klinische onderzoeken bij atopische dermatitis was de frequentie van infecties in het algemeen gelijk aan de frequentie waargenomen bij patiënten met reumatoïde artritis m.v.u. pneumonie met frequentie soms en herpes zoster met frequentie zeer zelden. Er waren minder huidinfecties die behandeling met antibiotica vereisten met Olumiant 4 mg (3,4 %) dan met placebo (4,4 %). Het percentage patiënten met ernstige infecties, waargenomen met Olumiant 4 mg en placebo was gelijk (0,6 %). In het klinisch onderzoeksprogramma bij atopische dermatitis met baricitinib was de algehele incidentie van ernstige infecties 2,1 per 100 patiëntjaren. **Verhogingen van de levertransaminasen** In gecontroleerde studies bij reumatoïde artritis die tot 16 weken duurden, werden verhogingen van alanintransaminase (ALT) en aspartaattransaminase (AST) > 3 x de bovengrens van normaal (ULN) waargenomen bij 1,4 % en 0,8 % van de met Olumiant behandelde patiënten tegen respectievelijk 1,0 % en 0,8 % van de met placebo behandelde patiënten. Bij behandelingsnaïeve patiënten leidde de combinatie van Olumiant met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen, zoals methotrexaat, tot een hogere frequentie van deze verhogingen. Gedurende een periode tot 52 weken was de frequentie van ALT- en AST-verhogingen > 3 x ULN hoger voor de combinatiebehandeling met methotrexaat en Olumiant (7,5 % en 3,8 %) dan met methotrexaat alleen (2,9 % en 0,5 %) of Olumiant alleen (1,9 % en 1,3 %). In gecontroleerde onderzoeken bij atopische dermatitis die tot 16 weken duurden, werden verhogingen van ALT en AST van > 3 x ULN soms waargenomen bij 0,2 % en 0,5 % van de patiënten die met Olumiant 4 mg werden behandeld vergeleken met respectievelijk 0,8 % en 0,8 % van de patiënten die met placebo werden behandeld. Binnen de indicaties zijn ook dosisafhankelijke verhogingen van ALT en AST in het bloed gemeld in studies die langer dan 16 weken duurden. De meeste gevallen van verhogingen van hethepatisch transaminase waren asymptomatisch en voorbijgaand. Het patroon en de incidentie van verhoging van ALT/AST bleef stabiel in de tijd, ook in het langdurige verlengingsonderzoek. **Lipidenverhogingen** In de klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis ging de behandeling met baricitinib gepaard met dosisafhankelijke verhogingen van de lipideparameters waaronder totaal cholesterol, triglyceriden, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol. Er was geen verandering in de LDL/HDL-ratio. Verhogingen werden waargenomen na 12 weken en bleven daarna stabiel op een hogere waarde dan baseline, ook in het langdurige verlengingsonderzoek. In studies met beide doses werd een dosisrelatie waargenomen met een verhoogd totaal cholesterol ≥ 5,17 mmol/l, gemeld bij 48,8 %, 34,7 % en 17,8 % van de patiënten tot 16 weken in de groep met respectievelijk 4 mg, 2 mg en placebo. Verhogingen van het LDL-cholesterol daalden bij behandeling met een statine naar waarden van voor de behandeling. In onderzoeken bij atopische dermatitis ging de behandeling met baricitinib gepaard met verhogingen van lipideparameters waaronder totaal cholesterol, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol. Stijgingen werden waargenomen op 12 weken en het gemiddelde totaal- en LDL-cholesterol steeg tot en met week 52. Er was geen stijging van de LDL/HDL-ratio. Er werd in de gecontroleerde studies die tot 16 weken duurden geen verband waargenomen tussen de dosering en totaal cholesterol, LDL-cholesterol of HDL-cholesterol. Er was geen stijging van de triglyceridenspiegel. In gecontroleerde onderzoeken die tot 16 weken duurden, werden de volgende frequenties voor Olumiant 4 mg vs. placebo waargenomen: Verhoogd totaal cholesterol ≥ 5,17 mmol/l: Reumatoïde artritis: respectievelijk 49,1 % vs. 15,8 % Atopische dermatitis: respectievelijk 20,7 % en 10,0 % Verhoogd LDL-cholesterol ≥ 3,36 mmol/l: Reumatoïde artritis: respectievelijk 33,6 % vs. 10,3 % Atopische dermatitis: respectievelijk 13,2 % en 6,3 % Verhoogd HDL-cholesterol ≥ 1,55 mmol/l: Reumatoïde artritis: respectievelijk 42,7 % vs. 13,8 % Atopische dermatitis: respectievelijk 25,3 % en 14,7 % Verhoogde triglyceriden ≥ 5,65 mmol/l: Reumatoïde artritis: respectievelijk 0,4 % vs. 0,5 % Atopische dermatitis: respectievelijk 0,7 % en 0,8 % **Creatinefosfokinase (CK)** In gecontroleerde studies bij reumatoïde artritis die tot 16 weken duurden, kwamen verhogingen van de CK-waarden soms voor. Aanmerkelijke verhogingen (> 5 x ULN) traden op bij 0,8 % van de met Olumiant behandelde patiënten en 0,3 % van de met placebo behandelde patiënten. Er werd een dosisrelatie waargenomen met CK-verhogingen ≥ 5 x ULN, gemeld bij 1,5 %, 0,8 % en 0,6 % van de patiënten na 16 weken in de groep met respectievelijk 4 mg, 2 mg en placebo. In gecontroleerde onderzoeken bij atopische dermatitis die tot 16 weken duurden, kwamen verhogingen van CK vaak voor en traden op bij 3,3 %, 2,5 % en 1,9 % van de patiënten behandeld met respectievelijk 4 mg Olumiant, 2 mg en placebo. Bij alle indicaties waren de meeste gevallen waren van voorbijgaande aard en de behandeling hoefde niet te worden gestopt. In klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis en atopische dermatitis waren er geen bevestigde gevallen van rhabdomyolyse. Verhogingen van CPK werden waargenomen na 4 weken en bleven daarna stabiel op een hogere waarde dan baseline, ook in het langdurige verlengingsonderzoek. **Neutropenie** In gecontroleerde studies bij reumatoïde artritis en atopische dermatitis die tot 16 weken duurden, trad een daling van de neutrofielentelling op tot minder dan 1 x 10⁹ cellen/l bij 0,2 % van de met Olumiant behandelde patiënten tegen 0 % van de met placebo behandelde patiënten. Er was geen duidelijke relatie tussen daling van de neutrofielentelling en het optreden van ernstige infecties. In klinische onderzoeken werd de behandeling echter onderbroken als de ANC < 1 x 10⁹ cellen/l was. Het patroon en de incidentie van een verlaagde neutrofielentelling bleven in de tijd stabiel op een lagere waarde dan baseline, ook in het langdurige verlengingsonderzoek. **Trombocytose** In gecontroleerde studies bij reumatoïde artritis die tot 16 weken duurden, trad een stijging van de trombocytentelling boven 600 x 10⁹ cellen/l op bij 2,0 % van de met Olumiant 4 mg behandelde patiënten en 1,1 % van de met placebo behandelde patiënten. In gecontroleerde studies bij atopische dermatitis die tot 16 weken duurden, traden stijgingen van de aantallen trombocyten tot boven 600 x 10⁹ cellen/l op bij 0,6 % van de patiënten behandeld met Olumiant 4 mg en 0 % van de patiënten behandeld met placebo. De frequentie trombocytose in de studies bij atopische dermatitis was soms en lager dan waargenomen bij patiënten met reumatoïde artritis. Er werd geen verband waargenomen tussen een verhoogde trombocytentelling en bijwerkingen van trombotische aard. Het patroon en de incidentie van een verhoogde trombocytentelling bleven in de tijd stabiel op een hogere waarde dan baseline, ook in het langdurige verlengingsonderzoek. **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: België: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-fmfp.be. Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél.: (+352) 2478 5592, E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-undesirables-medicaments.html>. **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland. **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten EU/1/16/170/001 EU/1/16/170/002 EU/1/16/170/003 EU/1/16/170/004 EU/1/16/170/005 EU/1/16/170/006 EU/1/16/170/007 EU/1/16/170/008 Olumiant 4 mg filmomhulde tabletten EU/1/16/170/009 EU/1/16/170/010 EU/1/16/170/011 EU/1/16/170/012 EU/1/16/170/013 EU/1/16/170/014 EU/1/16/170/015 EU/1/16/170/016 **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENING VAN DE VERGUNNING** Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2017 **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 20 november 2020 **AFLERINGSWIJZE** Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BELGIAN BONE CLUB: 2021 CLINICAL UPDATE SYMPOSIUM

PREVENTIE EN BEHANDELING VAN GLUCOCORTICOÏDEN-GEÏNDUCEERDE OSTEOPOROSE BIJ VOLWASSENEN (DEEL 2): AANBEVELINGEN VAN DE *BELGIAN BONE CLUB*

Alex Van Nieuwenhove, hoofdredacteur

Het laatste, geheel virtuele *clinical update symposium* van de *Belgian Bone Club* was gewijd aan glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose. In het vorige nummer van *Ortho-Rheumato* kon u een samenvatting lezen van de voordrachten van prof. Stefan Goemaere (UZ Gent), prof. Christian Roux (CHU Paris Centre) en prof. Willems Lems (UMC Amsterdam), respectievelijk over de consequenties van gebruik van glucocorticoïden voor het bot, klinische studies uitgevoerd bij glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose en de bestaande richtlijnen voor de diagnose en behandeling.

Het symposium werd afgesloten door dr. Michaël Laurent (Centrum Metabole Botziekten, UZ Leuven & afdeling geriatrie, Imeldaziekenhuis), die de nieuwste, nog ongepubliceerde, op evidentie gebaseerde richtlijnen van de *Belgian Bone Club* voorstelde over preventie en behandeling van glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose. Ze worden hier opgesomd.

METHODOLOGIE

Bij het doornemen van de evidentie werd gebruik gemaakt van een systematische *umbrella review*. Op die manier konden meer dan 150 systematische reviews en meta-analyses opgespoord worden. Die gaven het ontstaan aan tien sterke en tien zwakke aanbevelingen. Van de in totaal 20 geformuleerde aanbevelingen zijn er twee van hoge, zeven van middelmatige en elf van lage kwaliteit wat evidentie betreft. Voor het bepalen van de sterkte van de aanbevelingen en het klasseren van de onderliggende evidentie werd het GRADE-systeem gevolgd.

STERKTE VAN DE AANBEVELING

Bij een sterke aanbeveling wordt gekozen voor de bewoording 'we bevelen aan'. In dat geval wegen de voordelen duidelijk sterker door dan de risico's of nadelen (of vice

versa). Bijna alle geïnformeerde patiënten zouden dan kiezen om deze aanbeveling op te volgen.

Bij een zwakke aanbeveling wordt gekozen voor de bewoording 'we suggereren' of 'overweeg'. De voordelen, risico's en nadelen liggen hier dicht bij elkaar of zijn onzeker. Geïnformeerde patiënten zullen dan wellicht verschillende keuzes maken, afhankelijk van hun individuele waarden en voorkeuren.

Bij geen aanbeveling is de huidige evidentie niet toereikend om een balans te maken van de voordelen, risico's en nadelen van een interventie.

KWALITEIT VAN DE EVIDENTIE

Wanneer de kwaliteit van de evidentie hoog is, dan is er duidelijke evidentie uit een grote meta-analyse of minstens

één grote ($n \geq 1.000$), methodologisch correcte, gerandomiseerde en gecontroleerde klinische studie. Of zijn er zeer grote ($n \geq 10.000$) observationele studies die grote en consistente effecten tonen.

Als er sprake is van een matige kwaliteit van de evidentie, dan komt deze uit meta-analyses die significante effecten aantonen, maar bij weinig deelnemers ($n < 1.000$), met enige heterogeniteit of een beperkte veralgemeenbaarheid. Een andere mogelijkheid is dat de evidentie bestaat uit één of meer gerandomiseerde studies met kleine aantallen deelnemers, een matig risico op bias of beperkte veralgemeenbaarheid, of ten slotte uit grote ($n \geq 1.000$) observationele studies die consistente effecten aantonen.

In het geval van een lage kwaliteit van de evidentie, is die afkomstig uit meestal niet-gerandomiseerde studies, gerandomiseerde studies van slechte kwaliteit, kleine observationele studies of uit opinies van experts.

AANBEVELINGEN OVER GEPAST GEBRUIK VAN GLUCOCORTICOÏDEN

1. Om glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose en andere complicaties van langdurig gebruik van glucocorticoïden te vermijden, bevelen we aan om de laagste effectieve dosis voor de kortste tijdspanne te gebruiken (sterke aanbeveling, evidentie van hoge kwaliteit).
2. We bevelen aan om glucocorticoïden lokaal eerder dan systemisch toe te dienen wanneer dit even werkzaam is (sterke aanbeveling, evidentie van matige kwaliteit).
3. We suggereren om vroegtijdig even veilige en werkzame glucocorticoïdensparende alternatieven in overweging te nemen (zwakke aanbeveling, evidentie van lage kwaliteit).
4. We suggereren dat beleidsmakers, wetenschappelijke verenigingen en zorgorganisaties op alle niveaus prioriteit geven aan de implementatie van strategieën om de behandelingskloof bij glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose te dichten (zwakke aanbeveling, evidentie van lage kwaliteit).

AANBEVELINGEN OVER DE NIET-FARMACOLOGISCHE AANPAK

5. We bevelen aan om alle met glucocorticoïden behandelde patiënten educatie te geven over het risico van osteoporose en fracturen, en over strategieën om deze risico's te vermijden (sterke aanbeveling, evidentie van lage kwaliteit).

6. We bevelen aan om een gebalanceerd dieet te nuttigen, regelmatig fysiek actief te zijn, het gewicht binnen de aanbevolen marges te houden, niet te roken en alcoholmisbruik te voorkomen, als belangrijke maatregelen qua levensstijl voor alle volwassenen en a fortiori voor patiënten die glucocorticoïden gebruiken (sterke aanbeveling, evidentie van lage kwaliteit).

7. We suggereren een onderzoek van het valrisico bij oudere volwassen gebruikers van glucocorticoïden en de implementatie van op evidentie gebaseerde strategieën om het valrisico te verminderen bij personen met een verhoogd risico (zwakke aanbeveling, evidentie van lage kwaliteit).

8. Vanwege het gebrek aan evidentie dat een symptomatisch of functioneel voordeel aantoont, en vanwege het mogelijke risico op complicaties, bevelen we aan om geen routinematige vertebroplastie of kyfoplastie uit te voeren bij patiënten met glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose met vertebrale compressiefracturen (sterke aanbeveling, evidentie van matige kwaliteit).

AANBEVELINGEN OVER LABORATORIUMEVALUATIE

9. We suggereren een biochemische basisevaluatie (**Tabel 1**) voor andere secundaire oorzaken van osteoporose bij alle gebruikers van glucocorticoïden (bij voorkeur voorafgaand aan de start van de glucocorticoïdentherapie), ongeacht hun fractuurrisico (zwakke aanbeveling, evidentie van lage kwaliteit).

Tabel 1: Aanbevolen laboratoriumtests voor de evaluatie van glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose.

Basislabtests	Complete bloedtelling
	Creatinine en geschatte glomerulaire filtratie
	Calcium en fosfor in plasma, parathyreoïdhormoon
	25-hydroxyvitamine D
	Alkalisch fosfatase + leverfunctietests
	Elektroforese van serumproteïne
	Thyreoïdstimulerend hormoon
Optionele tests (in geval van afwijkingen of op klinische indicatie)	Urinaire calciumexcretie over 24 uur
	Totaal en vrij testosteron (in mannen), oestradiol en gonadotropines (in niet-menstruerende premenopauzale vrouwen die geen contraceptiva nemen), sekshormoonbindend globuline
	Antiweefsel-transglutaminase-antilichaam

Tabel 2: Vereenvoudigd algoritme met percentage correctie van de kans op tien jaar op een heupfractuur of een majeure osteoporotische fractuur volgens leeftijd, afhankelijk van de dosis glucocorticoïden.

	Dosis GC	Leeftijd					
		40 jaar	50 jaar	60 jaar	70 jaar	80 jaar	90 jaar
Heupfractuur							
Laag	< 2,5	-40%	-40%	-40%	-40%	-40%	-40%
Medium	2,5-7,5	Referentiegroep					
Hoog	≥ 7,5	+25%	+25%	+25%	+20%	+10%	+10%
Majeure osteoporotische fractuur							
Laag	< 2,5	-20%	-20%	-15%	-20%	-20%	-20%
Medium	2,5-7,5	Referentiegroep					
Hoog	≥ 7,5	+20%	+20%	+15%	+15%	+10%	+10%

GC: glucocorticoïdendosis, uitgedrukt als mg prednisolon-equivalenten/dag

Naar: Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011;22(3):809-16.

AANBEVELINGEN OVER HET BEPALEN VAN HET FRACTUURRISICO EN HET IN AANMERKING KOMEN VOOR BEHANDELING

10. We bevelen een onderzoek naar het fractuurrisico aan gebruikmakend van klinische risicofactoren, *vertebral fracture assessment* en DXA om behandelingsbeslissingen bij glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose te sturen (**Tabel 2**) (sterke aanbeveling, evidentie van matige kwaliteit).
11. We bevelen vroege preventie aan van glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen of vrouwen ouder dan 40 jaar met een zeer hoog fractuurrisico:
 - eerdere wervel- of heupfractuur;
 - T-score ≤ -2,5; en bij diegenen met een hoog fractuurrisico:
 - T-score ≤ -1,5;
 - gestegen FRAX-score (≥ 20% majeure osteoporotische fractuur, ≥ 3-5% heupfractuurrisico)
 (sterke aanbeveling, evidentie van matige kwaliteit).
12. We suggereren om vroege preventie van glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose te overwegen bij premenopauzale vrouwen of mannen jonger dan 40 jaar met een hoog tot zeer hoog fractuurrisico (zwakke aanbeveling, evidentie van lage kwaliteit).

AANBEVELINGEN OVER CALCIUM EN VITAMINE D

13. Voor volwassenen met een risico op botverlies of fracturen (met inbegrip van gebruikers van glucocorticoïden) bevelen we een optimale calciuminname aan van 1.200-2.000mg/dag (bij voorkeur uit zuivel of andere voedingsbronnen), samen met vitamine D-suppletie van 800-1.000IU/dag om een totale doelwitconcentratie van 25-hydroxyvitamine D van 50-125nmol/l

(20-50ng/ml) te bereiken (sterke aanbeveling, evidentie van lage kwaliteit).

AANBEVELINGEN OVER ANTIRESORPTIEVE EN ANABOLE GENEESMIDDELEN VOOR HET BOT

14. We bevelen alendronaat, risedronaat, zoledronaat, denosumab of teriparatide aan voor preventie van glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose (sterke aanbeveling, evidentie van hoge kwaliteit).
15. We suggereren orale bisfosfonaten te gebruiken voor patiënten met glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose en hoog fractuurrisico en teriparatide, denosumab of zoledronaat bij patiënten met glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose en een zeer hoog fractuurrisico. Desalniettemin suggereren we om de keuze tussen de behandelingen niet alleen volgens het risico op fracturen te bepalen, maar ook volgens contra-indicaties, de voorkeur van de patiënt, de kosten en de mogelijkheid van slechte therapeutische adherentie (zwakke aanbeveling, evidentie van matige kwaliteit).

AANBEVELINGEN OVER FOLLOW-UP EN MONITORING

16. We suggereren dat follow-up in glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose zou moeten focussen op adherentie voor de preventieve en therapeutische maatregelen, en op het herevalueren van het fractuurrisico bij elke visite (zwakke aanbeveling, evidentie van lage kwaliteit).
17. We suggereren monitoring van de BMD met DXA en identificatie van wervelfracturen een jaar na initiatie van glucocorticoïden. Daarna kunnen geïndividualiseerde monitoringintervallen overwogen worden (zwakke aanbeveling, evidentie van lage kwaliteit).

18. De trabeculaire botscore (TBS) kan overwogen worden tijdens de monitoring van glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose. De evidentie is thans onvoldoende om een behandeling te veranderen, enkel gebaseerd op de TBS (zwakke aanbeveling, evidentie van lage kwaliteit).
19. Markers van de botombouw kunnen overwogen worden voor de monitoring van de behandeling met antiresorptieve of osteoanabole geneesmiddelen bij glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose (zwakke aanbeveling, evidentie van matige kwaliteit).
20. Wanneer glucocorticoïden worden stopgezet, bevelen we een herevaluatie aan van het fractuurrisico om te beslissen tot voortzetting of stopzetting van preventie van glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose (sterke aanbeveling, evidentie van matige kwaliteit).

De aanbevelingen werden opgesteld door de board van de *Belgian Bone Club*, met name Michaël Laurent (UZ Leuven en Bonheiden), Stefan Goemaere (UZ Gent), Charlotte Verroken (UZ Gent), Pierre Bergmann (CHU Brugmann UVC), Jean-Jacques Body (Chirec, Brussel), Olivier Bruyère (ULiège), Etienne Cavalier (CHU de Liège), Serge Rozenberg (CHU Sint-Pieter), Bruno Lapauw (UZ Gent) en Evelien Gielen (UZ Leuven).

BENEVERMEDE

BELGISCHE NEDERLANDSTALIGE VERENIGING VAN VERZEKERINGS-
RAADSGENEESHEREN EN MEDISCHE EXPERTEN VZW

FONDS

ASSURE
YOUR FUTURE

HET BENEVERMEDEX FONDS, ASSURE YOUR FUTURE, IN SAMENWERKING MET DE KONING BOUDEWIJNSTICHTING, KENT IN 2021 EEN VIERDE WETENSCHAPPELIJKE PRIJS TOE VAN 3 500 €

aan een origineel wetenschappelijk werk in de private verzekeringsgeneeskunde dat geleid heeft tot de succesvolle verdediging van een masterproef aan een Nederlandstalige Belgische universiteit in de periode 1 oktober 2020 tem 30 september 2021.

REGLEMENT

Het voorgestelde project (masterproef) moet samen met de datum van de verdediging en een kort CV ingediend worden voor 10 oktober 2021 via mail ter attentie van de Voorzitter van de Wetenschappelijke Adviesraad: Prof. Dr. Filip De Keyser (filip.dekeyser@praktijk10a.be) en de Voorzitter van het Benevermedex Fonds: Prof. Dr. Xavier Janssens (xavier.janssens@benevermedex.be).

De ingediende masterproeven worden beoordeeld door een jury bestaande uit de Voorzitter en de leden van de Wetenschappelijke Adviesraad van het Benevermedex Fonds. (Prof. Dr. Filip De Keyser, voorzitter; Prof. Dr. Pierre Paul Casteleyn, Prof. Dr. Xavier Janssens, Prof. Dr. Jan Verlooy, Prof. Dr. Mark Lissens, Prof. Dr. Stefaan Nijs, Prof. Dr. René Verdonk, Dr Piet Calcoen, Prof. Dr. Marc Du Bois en Prof. Dr. Kristine Oostra)


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

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

BENEVERMEDEX FONDS, ASSURE YOUR FUTURE


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

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



Koning
Boudewijnstichting
Samen werken aan een betere samenleving

Met de steun van



AANBEVELINGEN VOOR SPORT BIJ VOLWASSENEN MET EEN AANGEBOREN HARTAFWIJKING

Werner Budts

Congenitale en Structurele Cardiologie, UZ Leuven; Departement Cardiovasculaire Wetenschappen, KU Leuven

Het aantal volwassen patiënten met een aangeboren hartafwijking groeit gestaag. Het is bijgevolg niet ongewoon dat regelmatig gevraagd wordt naar een sportmedisch advies. In de meeste gevallen is er terughoudendheid bij de adviesverlener omdat deze patiënten nog restletsels hebben of sequelen vertonen van vroegere ingrepen. Er heerst wat overbescherming. Hiermee in contrast willen sommige patiënten dan weer hun fysieke grenzen opzoeken waardoor mogelijk hun veiligheid in het gedrang komt. Vanwege deze uitersten is er behoefte aan richtlijnen die de gezondheidswerker kan gebruiken om een correct sportmedisch advies te formuleren.

Daarenboven ontgroeien een heel aantal volwassenen de risico's van hun aangeboren hartafwijking, en worden ze blootgesteld aan de klassieke cardiovasculaire risicofactoren zoals leeftijd, overgewicht, gestoorde lipidenbalans, langdurig roken, diabetes en een sedentaire levensstijl. Het behoort tot de taken van de gezondheidswerker het gezondheidsgedrag van deze patiënten bij te sturen en hun er onder meer op attent te maken dat een minimale fysieke activiteit onontbeerlijk is.

Van zodra patiënten overgaan van follow-up door de kindercardioloog naar de opvolging door de congenitale cardioloog voor volwassenen wordt een *advanced care planning* opgestart. Dit betekent concreet dat patiënten continu worden begeleid en bijgestuurd in het kader van hun gezondheidsgedrag. Het aanmoedigen van fysieke activiteit is één van de doelstellingen. Ook hiervoor is het nuttig terug te kunnen vallen op richtlijnen die door een breed forum van gezondheidswerkers en experts worden gedragen.

Het huidige artikel beschrijft aanbevelingen voor minimale fysieke activiteit, recreatief sporten, competitief sporten en atletisch sporten.

INTRODUCTIE

Fysieke activiteit is gunstig voor volwassenen met een aangeboren hartafwijking. De inspanningscapaciteit verbetert en ook de geestelijke gezondheid ervaart een positief effect (1). Dikwijls wordt onder fysieke activiteit ‘training’ verstaan (zoals het volgen van een trainingsprotocol en sporten), maar fysieke activiteit houdt ook gewoon ‘bewegen’ in (zoals wandelen, recreatief fietsen, fietsen van en naar het werk) (2). Met andere woorden, fysieke activiteit omvat het volledige spectrum van gewoon ‘bewegen’ tot topsport.

Niet fysiek actief zijn heeft een keerzijde en kan onder meer leiden tot overgewicht en een globaal gestoord lichaamsmetabolisme (3). Overbescherming is de verklaring waarom patiënten met een aangeboren hartafwijking een hoger risico op een sedentaire levensstijl hebben (4). Veel volwassenen werden als kind soms wat te veel beschermd door hun onmiddellijke omgeving, met als idee “geen sport, geen risico”. Ook gezondheidswerkers, die minder vertrouwd zijn met de congenitale problematiek (1), zijn soms te voorzichtig in hun advies, wat opnieuw overbescherming in de hand werkt. Het ontbreken van op volwassenen gerichte en officiële richtlijnen omtrent fysieke activiteit en sporten heeft hier zeker nog eens extra toe bijgedragen. Er was bijgevolg een behoefte om aanbevelingen uit te werken die iedere gezondheidswerker zou kunnen raadplegen in het geval van een vraag naar een advies omtrent fysieke activiteit of sporten. Deze noodzaak werd nog eens onderstreept door het feit dat gezondheidswerkers meer en meer in contact komen met volwassenen met een aangeboren hartafwijking, aangezien het aantal patiënten progressief stijgt met 5% per jaar (5).

AANGEBOREN HARTAFWIJKINGEN EN ‘VEROUDEREN’

Door de vooruitgang van de therapeutische aanpak bij volwassenen met een aangeboren hartafwijking overleven meer en meer patiënten de laattijdige verwikkelingen van het aangeboren hartdefect. Dit heeft een aantal gevolgen. Enerzijds groeit het aantal volwassen patiënten gestaag en heeft het aantal volwassenen het aantal kinderen met een hartdefect reeds overschreden (6). Anderzijds komen er meer en meer bejaarde volwassenen met een aangeboren hartafwijking op de radar (6). Het verouderingsproces stelt deze patiënten bloot aan de klassieke risicofactoren zoals een stijgende bloeddruk, de ontwikkeling van diabetes en een progressief verstoord lipidenbalans.

Ook obesitas en overgewicht behoren tot deze alom bekende risicofactoren. Ruim een vijfde van de patiënten met een aangeboren hartafwijking heeft daarenboven te kampen met overgewicht of obesitas (7). Daarbovenop

komt nog het probleem dat al deze cardiovasculaire risicofactoren wat stiefmoederlijk worden aangepakt (8). Studies tonen aan dat de controle van lipiden eerder beperkt is in deze patiëntenpopulatie. Ook ligt de gemiddelde fysieke activiteit in deze patiëntengroep ver onder het voorgeschreven minimum (2). Uiteindelijk dient een aangeboren hartafwijking eerder gezien te worden als een chronische ziekte. Reeds vroeg in het opvolgingsproces, bijvoorbeeld bij de overgang van kindercardiologie naar volwassen cardiologie, dient er een levenslang zorgtraject te worden gevolgd (*advanced care planning*) (9). Niet alleen het tijdig herkennen van complicaties die in relatie staan met het aangeboren hartdefect, maar ook het van jongs af aan benadrukken van primaire preventie zijn belangrijk om op latere leeftijd problemen te voorkomen. Een minimum aan fysieke activiteit en/of sporten behoort tot één van de oplossingen.

FYSIEKE INSPANNINGEN EN VEILIGHEID

Een van de belangrijkste oorzaken van de voorzichtige attitude om patiënten met een aangeboren hartafwijking te laten sporten, is de vrees voor verwikkelingen, snellere ziekteprogressie en eventuele plotse dood. Deze misvatting leidt tot overbescherming. Ongemerkt sluipen de klassieke cardiovasculaire risicofactoren binnen, die dan later weer hun tol zullen eisen. Opic et al. suggereren dat volwassenen met een aangeboren hartafwijking kunnen sporten zonder een verhoogd risico op langetermijncomplicaties zoals ritmestoornissen en hartfalen (10). Dezelfde studie toont daarenboven aan dat patiënten die sportief waren, een grotere functionele capaciteit en een beter mentaal welbevinden hadden. Een duidelijk onderscheid tussen anatomisch eenvoudige en complexere aangeboren hartafwijkingen kon in deze analyse niet worden teruggevonden. Tot slot is er steeds de vrees voor plotse dood tijdens een fysieke inspanning. Koyak et al. vonden in hun onderzoek over plotse dood bij volwassenen met een aangeboren hartafwijking dat slechts 10% van alle plotse sterfte optrad tijdens een fysieke inspanning (11). Het merendeel van het plotse overlijden gebeurde tijdens niet-fysiek belastende activiteiten of zelfs in rust. Beide studies geven aan dat sporten veilig kan gebeuren, maar dat een sportmedisch advies best wordt gerationaliseerd.

FYSIEKE ACTIVITEIT EN RECREATIEF SPORTEN

RICHTLIJNEN EN SPORTEN

Wanneer een sportmedisch advies wordt gegeven, raadplegen heel wat adviesverleners bestaande richtlijnen en aanbevelingen. Het probleem was echter dat de bestaande richtlijnen niet konden geëxtrapoleerd naar volwassenen met een aangeboren hartafwijking. Ofwel richtten de richtlijnen zich op kinderen met een aangeboren defect (12),

ofwel op professionele sporters, maar dan zonder een aangeboren hartdefect (13). Extrapolatie staat open voor vrije interpretatie en leidde tot het gevaar dat aan één en dezelfde patiënt soms compleet verschillende adviezen werden gegeven. Dit scheidt verwarring en ondermijnt de relatie tussen patiënt en gezondheidswerker. Tot slot waren er ook richtlijnen met specifieke aandacht voor aangeboren hartafwijkingen bij volwassenen, maar deze baseerden zich enkel op de anatomische complexiteit van de aandoening bij de geboorte (14). Toepassing van deze richtlijnen bracht tijdens de dagelijkse praktijk echter enkele tekortkomingen aan het licht, waardoor de praktische implementatie ervan werd bemoeilijkt. Als voorbeeld, een hersteld atriumseptumdefect kan ook gepaard gaan met pulmonale hypertensie en ritmestoornissen, maar met deze laatste werd geen rekening gehouden omdat er enkel aandacht was voor de anatomische diagnose. Het uitwerken van een nieuw document drong zich bijgevolg op.

INNOVATIE EN AANBEVELINGEN

Volgens de klassieke classificatie kan elke sport worden ingedeeld in een combinatie van een statische en dynamische component (15). De hele range van sporten gaat dan van laag dynamisch/laag statisch naar hoog dynamisch/hoog statisch met alle mogelijke tussencombinaties. Zoals eerder reeds besproken is het vrijwel onmogelijk om op basis van de anatomische classificatie van het aangeboren defect een patiënt te adviseren. Vandaar dat beslist werd dat de statische component van een fysieke activiteit gedreven wordt door de hemodynamische en elektrofysiologische toestand van het hartdefect (16). De statische component van een inspanning zorgt voornamelijk voor een drukbelasting van het hart en de bloedvaten, iets dat best vermeden wordt bij patiënten met een voorafgaandelijke drukbelasting. Rekening houden met de hemodynamische en elektrofysiologische toestand opent perspectieven voor een meer geïndividualiseerd advies. De dynamische component van een inspanning daarentegen wordt vervangen door de intensiteit waarmee een inspanning wordt uitgevoerd: de relatieve intensiteit. De patiënt wordt bijgevolg gezien als zijn eigen controle en zijn/haar conditionele toestand bepaalt hoe intensief een specifieke inspanning mag zijn. Op die manier kan zeer intensief golfen gelijk staan aan matig intensief fietsen.

HET ZESSTAPPENPLAN

Om tot een gefundeerd advies te komen wordt een zesstappenplan voorgesteld:

1. voorgeschiedenis, anamnese en klinisch onderzoek;
2. beoordeling van basisparameters;
3. bepalen van het type inspanning;
4. uitvoeren van een inspanningstest;
5. bepalen van de relatieve intensiteit;
6. opvolging en terugkoppeling.

Stap 1: voorgeschiedenis, anamnese en klinisch onderzoek

Het spreekt voor zich dat de voorgeschiedenis van de patiënt in kwestie volledig bekend moet zijn. Enkel bij een grondige studie van de voorgeschiedenis, kan het risico op late complicaties worden ingeschat. Het risico op late veranderingen reflecteert trouwens de hemodynamische en elektrofysiologische stabiliteit van de patiënt. Symptomen moeten bevestigd worden, maar symptomen sluiten in se geen fysieke activiteiten of lichte sporten uit. Enkel alarmsymptomen vragen diepergaand onderzoek vooraleer een advies te formuleren. Het klinisch onderzoek blijft belangrijk. Bepaalde klinische tekens worden verwacht in het kader van de onderliggende hartproblematiek. Niet-verwachte klinische tekens dienen eerst verder uitgeklaard te worden.

Stap 2: beoordeling van basisparameters

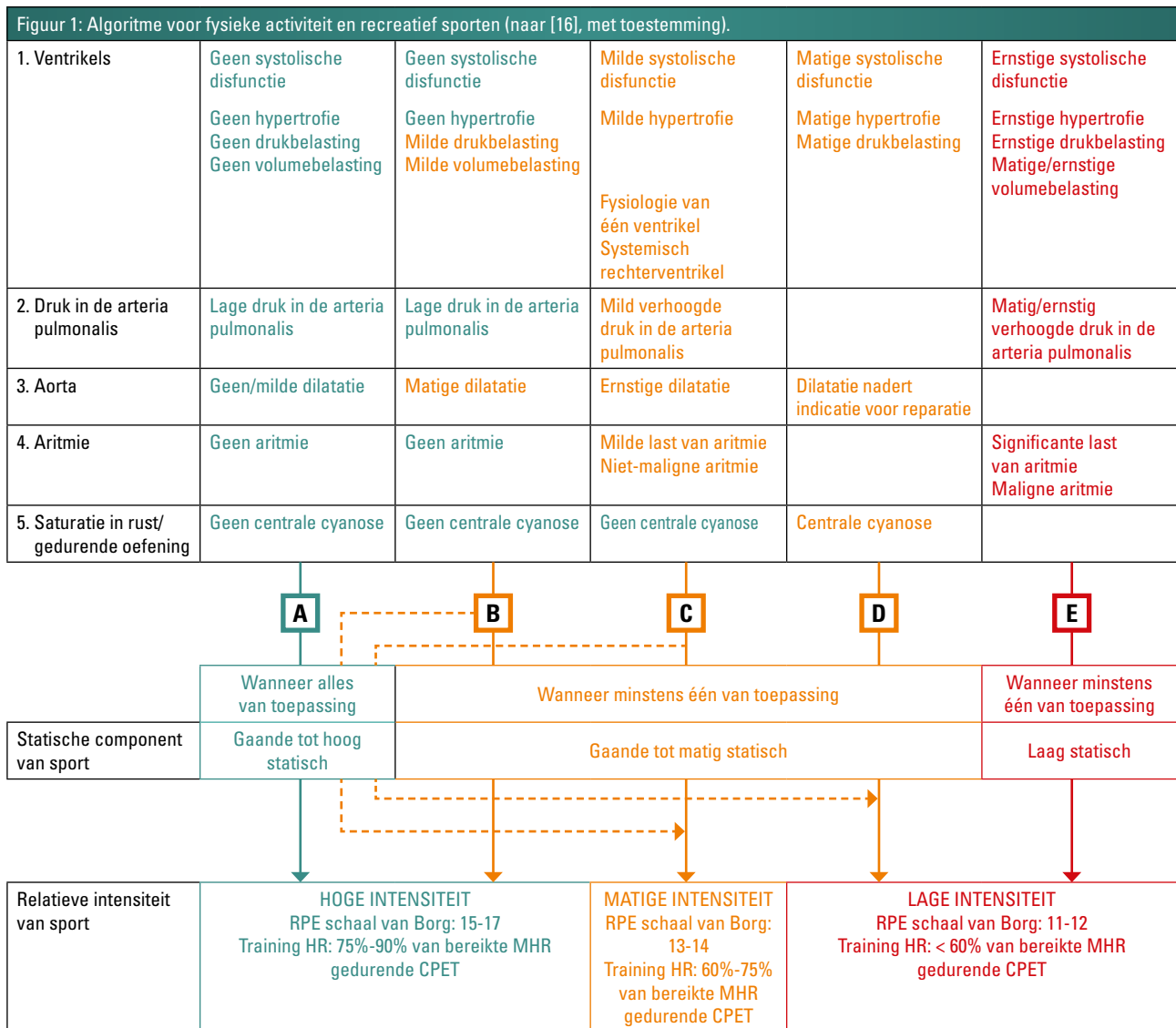
Om de hemodynamische en elektrofysiologische stabiliteit in te schatten, dienen een vijftal basisparameters te worden beoordeeld. In het consensusdocument van Budts et al. wordt dit verder in detail toegelicht (16). Wat met de ventrikelfunctie? Aandacht wordt besteed aan het systemische en het subpulmonale ventrikel. De weerslag van druk- en/of volumebelasting wordt ingeschat. Hoe meer drukbelasting op het ventrikel, hoe lager de toegelaten statische component van een inspanning. De afmetingen van de aorta worden nagegaan. Een te sterke drukbelasting kan de wandspanning op de aorta verhogen met verdere uitzetting en complicaties als gevolg. Ritme- en geleidingsstoornissen worden opgespoord. Dit kan via een rustelektrocardiogram, een 24-uur-holterregistratie, of inspanningstest (zie later). Zuurstofgehalten worden gemeten in rust en tijdens inspanning (zie later). Telkens als bij het doorlopen van een stap omkeerbare problemen worden opgemerkt, dient een oplossing te worden gezocht en moet het stappenplan vanaf het begin opnieuw worden doorlopen.

Stap 3: bepalen van type van inspanning

Al de informatie van de via stap 2 verkregen basisparameters dient om de statische component van een inspanning te bepalen. Dit wordt geïllustreerd door **figuur 1**. Elke patiënt zal kunnen ondergebracht worden in één van de vijf kolommen en elke kolom is verbonden met een bepaalde graad van de statische component, gaande van hoog statisch over matig statisch naar laag statisch.

Stap 4: uitvoeren van een inspanningstest

De volgende stap is het uitvoeren van een inspanningstest. De voorkeur gaat uit naar een inspanningstest met zuurstofconsumptie omdat dit meer informatie geeft over de circulatoire en ventilatoire toestand van de patiënt. De maximale zuurstofconsumptie is een goede maat voor de fysieke conditie en is gerelateerd aan outcome (17). De maximale hartfrequentie kan worden bepaald en de score op de schaal van Borg kan worden ingeschat. Bij voorkeur



Volledige lijnen duiden op aanbeveling; als optie bestaat voor sporten met hoge statische component, verminder intensiteit (stippellijnen).
 HR: heart rate; MHR: maximal heart rate; CPET: cardiopulmonary exercise testing; RPE: rating of perceived exertion

wordt ook de zuurstofsaturatie opgevolgd tijdens inspanning. In het geval van desaturatie dient de patiënt opnieuw het algoritme te doorlopen, te beginnen met de eerste stap. Ritme- en geleidingsstoornissen kunnen worden opgemerkt (11) en de bloeddrukevolutie tijdens inspanning kan worden opgevolgd. Een stijging van de systolische bloeddruk van > 25mmHg wordt als normaal beschouwd, een drukval tijdens een inspanning wijst vermoedelijk op een belangrijk outputprobleem.

Stap 5: bepalen van de relatieve intensiteit

De inspanningstest stelt de adviesverleners in staat om de relatieve intensiteit van een inspanning te bepalen. De patiënt wordt steeds als zijn eigen controle beschouwd. Het heeft weinig zin om de maximale zuurstofconsumptie bij patiënten met een aangeboren hartafwijking te vergelijken met de referentiewaarden van de algemene bevolking. Afhankelijk van de onderliggende aandoening

bereiken patiënten met een aangeboren hartafwijking zelden de normale referentiewaarden en hierdoor wordt de absolute inspanningscapaciteit meestal als verlaagd ingeschat (18). Door het principe van relatieve intensiteit toe te passen wegen de referentiewaarden van de algemene bevolking minder door. **Figuur 1** implementeert stap 5 in het beslissingsproces, gaande van lichte, over matige, tot hoge intensiteit.

Algemeen wordt er aangeraden van minstens 3 tot 4,5 uur per week fysiek actief bezig te zijn of te sporten. Eén inspanningssessie zou minstens 30 minuten moeten duren. Wil men een gunstig effect op langere termijn bereiken, is blijvend regelmatige oefening of training noodzakelijk. In het geval van een individuele sport is het principe van de relatieve intensiteit makkelijk toepasbaar. In het geval van teamsporten wordt aangeraden te sporten met teamgenoten met dezelfde conditie.

Stap 6: opvolging en terugkoppeling

In het geval van het optreden van nieuwe symptomen of verandering van basisparameters moeten de inspanningen onmiddellijk worden onderbroken. De oorzaak dient opgespoord te worden en therapeutische bijsturing is nodig. Daarna zal de patiënt opnieuw het ganse algoritme moeten doorlopen.

Regelmatige follow-up is nodig. Voor inspanningen met lage tot matige intensiteit wordt de frequentie van de controle gelijkgeschakeld met de opvolgingsfrequentie zoals aanbevolen door de nieuwe Europese richtlijnen voor de zorg van patiënten met een aangeboren hartafwijking (19). Bij zeer intensieve inspanningen wordt voorgesteld de frequentie van controle gelijk te schakelen met opvolgingsfrequentie zoals aanbevolen door de nieuwe Europese Sport-Richtlijnen (20).

VALIDATIE VAN HET ALGORITME

Het algoritme van fysieke activiteit en recreatief sporten is gebaseerd op een consensus tussen inspanningsexperten en congenitale cardiologen. De haalbaarheid en de veiligheid van het algoritme werd getest via een gerandomiseerde pilootstudie bij volwassen patiënten met een aangeboren hartafwijking. Daarbovenop werden de patiënten begeleid via tele-coaching. De inspanningscapaciteit nam duidelijk toe, patiënten bleven compliant, en er deden zich geen verwikkelen voor tijdens een studieperiode van 3 maanden (BSC 2018 posterpresentatie). Het programma is heden geïmplementeerd in de klinische praktijk.

COMPETITIEF EN ATLETISCH SPORTEN

Naast recreatief sporten, willen toch ook heel wat patiënten met een aangeboren hartafwijking meer doorgedreven fysieke activiteiten uitvoeren. Het algoritme dat gebruikt wordt voor recreatief sporten, kan niet toegepast worden op competitief en atletisch sporten. Er kan geen sprake zijn van een relatieve intensiviteit omdat een atleet steeds streeft naar maximale intensiteit en regelmatig gaat tot aan of over zijn of haar limieten. Als gevolg hiervan dient het eerder besproken algoritme te worden aangepast (21).

HET VIJFSTAPPENPLAN

Voor competitief en atletisch sporten is gekozen voor een vijfstappenplan:

1. voorgeschiedenis, anamnese en klinisch onderzoek;
2. beoordeling van basisparameters;
3. bepalen van de fysieke fitheid;
4. keuze van het type inspanning;
5. opvolging en terugkoppeling. Een specifiek algoritme werd ontwikkeld (**Figuur 2**).

Stap 1: voorgeschiedenis, anamnese en klinisch onderzoek

De evaluatie van de patiënt gebeurt in deze stap op dezelfde manier als bij het recreatief sporten. Het enige verschil is dat ervan uitgegaan wordt dat bij het competitief en atletisch sporten de patiënt asymptomatisch is.

Stap 2: beoordeling van de basisparameters

Ook hier is de evaluatie van de hemodynamische en

Figuur 2: Algoritme voor competitief en atletisch sporten. PH: pulmonale hypertensie; RV: rechterventrikel (naar [21], met toestemming).

1. Ventrikels	Geen systolische disfunctie Geen hypertrofie Geen drukbelasting Geen volumebelasting	Milde systolische disfunctie Volumebelasting met milde remodellering	Matige systolische disfunctie Matige hypertrofie Matige drukbelasting Volumebelasting met milde remodellering Fysiologie van één ventrikel Systemisch rechterventrikel	Ernstige systolische disfunctie Ernstige hypertrofie Ernstige drukbelasting Volumebelasting met ernstige remodellering
2. Druk in de arteria pulmonalis	Lage druk in de arteria pulmonalis	PH zonder RV-dilatatie of -disfunctie		PH met RV-dilatatie of -disfunctie
3. Aorta	Geen/milde dilatatie	Matige dilatatie	Ernstige dilatatie	Dilatatie nadert indicatie voor reparatie
4. Aritmie in rust/gedurende oefening	Geen aritmie	Milde last van aritmie Niet-maligne aritmie		Significante last van aritmie Maligne aritmie
5. Saturatie in rust/gedurende oefening	Geen centrale cyanose		Milde centrale cyanose	Ernstige centrale cyanose
	A	B	C	D
	Wanneer alle van toepassing	Wanneer ≥ 1 parameters van toepassing EN geen parameter valt onder kolom C of D	Wanneer ≥ 1 parameters van toepassing EN geen parameter valt onder kolom D	Wanneer ≥ 1 parameters van toepassing
Keuze van competitieve sport	Alle sporten	Vaardigheid, kracht, of gemengde sporten	Vaardigheidssporten alleen	GEEN COMPETITIEVE SPORT

elektrofysiologische toestand van de patiënt belangrijk. Dezelfde vijf parameters worden nagekeken: ventrikels (functie en belasting), pulmonalisdrukken, aorta-afmetingen, ritme- of geleidingsstoornissen, en systeemsaturatie in rust en tijdens inspanning. De beoordelingscriteria worden verder in detail toegelicht in het consensus document van Budts et al. (21). De definities van de beoordelingscriteria verschillen wel lichtjes met die van recreatief sporten gezien er toch een verschil in belasting van het hart verwacht wordt tussen recreatief en competitief sporten.

Stap 3: bepalen van de fysiek fitheid

De fysieke fitheid van een individu wordt bij voorkeur bepaald door een inspanningstest met zuurstofconsumptie. Zoals hoger reeds gerapporteerd, zal daarenboven een inspanningstest informatie kunnen verschaffen over de maximale hartfrequentie, de bloeddrukevolutie, ritme- of geleidingsstoornissen, al dan niet ischemie en over de zuurstofsaturatie.

Stap 4: keuze van het type inspanning

Voor competitief en atletisch sporten wordt in tegenstelling tot recreatief sporten een andere indeling gebruikt. De sportdisciplines zijn hier onderverdeeld in behendigheidsporten, krachtsporten, gemengd kracht- en behendigheidsporten en ten slotte duursporten. Bijgevoegde **figuur 3** deelt de sporten in en geeft aan in hoeverre het type sport invloed heeft op het hartritme, de bloeddruk, het

hartdebit en de hartspeer. Het is duidelijk dat de fysieke belasting per sportdiscipline verschillend is.

Stap 5: opvolging en terugkoppeling


In het geval van het optreden van symptomen of het wijzigen van basisparameters, moeten de inspanningen onmiddellijk worden onderbroken. De oorzaak dient opgespoord te worden en therapeutische bijsturing is nodig. Daarna zal de patiënt opnieuw het ganse algoritme moeten doorlopen vooraleer opnieuw aan competitief of atletisch sporten te doen. Als door omstandigheden het sporten op hoog niveau niet meer toegelaten is, kan nog steeds een minimale fysieke activiteit of recreatief sporten worden nagestreefd.

SPECIFIEKE SITUATIES

AANWEZIGHEID VAN EEN PACEMAKER

Een pacemaker belet geen hoog intensieve activiteiten. Een juiste instelling en een efficiënt laten oplopen van de hartfrequentie tijdens een inspanning zijn wel basisvereisten. Ademhalingsgebaseerde aanpassingen van de hartfrequentie zijn te verkiezen boven accelerometer gebaseerde (22). Via inspanningstesten en 24 uur Holterregistratie kan de vereiste hartfrequentie tijdens een inspanning worden ingeschat. Afhankelijk van de onderliggende pathologie betekent niet altijd dat een betere chronotropie zich vertaalt in een betere inspanningscapaciteit, voornamelijk in patiënten met een systeem rechter ventrikel (23).

Figuur 3: Indeling van sporten volgens vernieuwde classificatie (naar [21], met toestemming).



Vaardigheid		Kracht		Gemengd		Uithouding	
Hartfrequentie	+ / ++	Hartfrequentie	++	Hartfrequentie	++ / +++	Hartfrequentie	+++
Bloeddruk	+	Bloeddruk	+++	Bloeddruk	++	Bloeddruk	++
Hartoutput	+	Hartoutput	++	Hartoutput	++ / +++	Hartoutput	+++
Trainingsvolume	-	Trainingsvolume	+	Trainingsvolume	++	Trainingsvolume	+++
Cardiale remodelering	-	Cardiale remodelering	+	Cardiale remodelering	++	Cardiale remodelering	+++
<ul style="list-style-type: none"> • Boogschieten • Curling • Paardrijden* • Golf • Motorracen*** • Zeilen • Scubaduiken* • Schieten • Schansspringen* • Tafeltennis 	<ul style="list-style-type: none"> • Alpineskiën* • Bobsleeën* • Discuswerpen • Speerwerpen • Klimmen* • Shot-putting • Snowboarden* • Sprint • Waterskiën • Gewichtheffen • Worstelen 	<ul style="list-style-type: none"> • Baseball • Basketbal • Cricket • Schermen • American football** • Gymnastiek • Handbal** • IJs-/veldhockey** • Rugby** • Voetbal • Squash • Tennis • Volleybal • Waterpolo* 	<ul style="list-style-type: none"> • Biatlon • Kanoën • Cross-country skiën • Wielrennen • Langeafstandschaatsen • Middellange-/langeafstandlopen • Middellange-/langeafstandschaatsen • Middellange-/langeafstandzwemmen* • Moderne pentation • Roeien • Triatlon 				

*Sport met intrinsiek risico van ernstig letsel of dood van de atleet en/of toeschouwers bij syncope. **Sport met toegenomen kans op botsingen tussen spelers

AANWEZIGHEID VAN EEN IMPLANTEERBARE DEFIBRILLATOR

Licht tot matig intensieve inspanningen zijn toegestaan (24). Hoe efficiënt een defibrillatie is bij maximale inspanning is onzeker, maar fatale gebeurtenissen komen zelden voor. Malfunctie van leads is niet direct een probleem, maar het vermijden van contactsporten of ten minste het dragen van een bescherming voor het device is aangewezen. Het aantal ongepaste shocks neemt wel toe bij sporten.

SPORTEN OP GROTE HOOGTE

Het risico voor ritmestoornissen neemt toe bij sporten op grotere hoogtes (25). Voor cyanotische patiënten, voor niet-gerepareerde defecten, voor complexe defecten, en voor patiënten met pulmonale hypertensie is competitief sporten absoluut tegenaangewezen bij hoogtes > 1.500 meter.

GEBRUIK VAN ANTICOAGULATIE

Contactsporten worden best vermeden bij patiënten onder anticoagulatie.

BESLUIT

Voor bijna alle patiënten met een aangeboren hartafwijking is een minimum van fysieke activiteit aangewezen. Afhankelijk van de onderliggende hartaandoening, de hemodynamische en elektrofysiologische stabiliteit van de patiënt, en de conditionele toestand is recreatief of zelfs competitief sporten toegelaten. De twee algoritmes die in dit artikel worden voorgesteld, kunnen gebruikt worden om een breder gedragen sportmedisch advies te formuleren.

Referenties

- Dua JS, Cooper AR, Fox KR, Graham Stuart A. Exercise training in adults with congenital heart disease: feasibility and benefits. *Int J Cardiol* 2010;138(2):196-205.
- Dua JS, Cooper AR, Fox KR, Graham Stuart A. Physical activity levels in adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(2):287-93.
- Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, et al, Writing Group EACP. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(6):1333-56.
- Reybrouck T, Mertens L. Physical performance and physical activity in grown-up congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12(5):498-502.
- Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al, Task Force on the Management of Grown Up Congenital Heart Disease ErSoC, Guidelines ECFP. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 2003;24(11):1035-84.
- Baumgartner H. Geriatric congenital heart disease: a new challenge in the care of adults with congenital heart disease? *Eur Heart J* 2014;35(11):683-5.
- Pinto NM, Marino BS, Wernovsky G, et al. Obesity is a common comorbidity in children with congenital and acquired heart disease. *Pediatrics* 2007;120(5):e1157-64.
- Bauer UMM, Körten MA, Diller GP, et al. Cardiovascular risk factors in adults with congenital heart defects - Recognised but not treated? An analysis of the German National Register for Congenital Heart Defects. *Int J Cardiol* 2019;277:79-84.
- Troost E, Roggen L, Goossens E, et al. Advanced care planning in adult congenital heart disease: Transitioning from repair to palliation and end-of-life care. *Int J Cardiol* 2019;279:57-61.
- Opic P, Utens EM, Cuypers JA, et al. Sports participation in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2015;187:175-82.
- Koyak Z, Harris L, de Groot JR, et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation* 2012;126(16):1944-54.
- Takken T, Giardini A, Reybrouck T, et al. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(5):1034-65.
- Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, et al, Physiology SGoSCotWGoCRaE, Cardiology WGoMaPDoEso. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(14):1422-45.
- Hirth A, Reybrouck T, Bjarnason-Wehrens B, Lawrenz W, Hoffmann A. Recommendations for participation in competitive and leisure sports in patients with congenital heart disease: a consensus document. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13(3):293-9.
- Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP. Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1364-7.
- Budts W, Börjesson M, Chessa M, et al. Physical activity in adolescents and adults with congenital heart defects: individualized exercise prescription. *Eur Heart J* 2013;34(47):3669-74.
- Fernandes SM, Alexander ME, Graham DA, et al. Exercise testing identifies patients at increased risk for morbidity and mortality following Fontan surgery. *Congenit Heart Dis* 2011;6(4):294-303.
- Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life--single centre experience and review of published data. *Eur Heart J* 2012;33(11):1386-96.
- Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al, Group ESD. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42(6):563-45.
- Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al, Group ESD. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;42(1):17-96.
- Budts W, Pieleas GE, Roos-Hesselink JW, et al. Recommendations for participation in competitive sport in adolescent and adult athletes with Congenital Heart Disease (CHD): position statement of the Sports Cardiology & Exercise Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Adult Congenital Heart Disease and the Sports Cardiology, Physical Activity and Prevention Working Group of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2020;41(43):4191-9.
- Alt E, Combs W, Willhaus R, et al. A comparative study of activity and dual sensor: activity and minute ventilation pacing responses to ascending and descending stairs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(10):1862-8.
- Uebing A, Diller GP, Li W, Maskell M, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Optimised rate-responsive pacing does not improve either right ventricular haemodynamics or exercise capacity in adults with a systemic right ventricle. *Cardiol Young* 2010;20(5):485-94.
- Zipes DP, Link MS, Ackerman MJ, Kovacs RJ, Myerburg RJ, Estes NA, American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of Council on Clinical Cardiology CoCDiY, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and American College of Cardiology. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 9: Arrhythmias and Conduction Defects: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2015;132(22):e315-25.
- Parati G, Agostoni P, Basnyat B, et al. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: A joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the International Society of Mountain Medicine, the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Mountain Medicine. *Eur Heart J* 2018;39(17):1546-54.

ESSENTIËLE GEGEVENS VAN DE SKP 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Taltz 80 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiepen/injectiespuit. **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke voorgevulde injectiepen/injectiespuit bevat 80 mg ixekizumab in 1 ml. Ixekizumab is geproduceerd in CHO- cellen met behulp van DNA-recombinatietechniek. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM Oplossing voor injectie. De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel. **4. KLINISCHE GEGEVENS 4.1 Therapeutische indicaties** **Plaque psoriasis** Taltz is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie. **Pediatrische plaque psoriasis** Taltz is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen vanaf de leeftijd van 6 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 25 kg en adolescenten die in aanmerking komen voor systemische therapie. **Arthritis psoriatica** Taltz, alleen of in combinatie met methotrexaat, is geïndiceerd voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica bij volwassen patiënten die één of meer therapieën met disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) niet verdroegen of daar ontoereikend op reageerden (zie rubriek 5.1). **Axiale spondyloarthritis** **Spondylitis ankylopoetica (radiografische axiale spondyloarthritis)** Taltz is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met actieve spondylitis ankylopoetica die ontoereikend reageerden op conventionele therapie. **Niet-radiografische axiale spondyloarthritis** Taltz is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met actieve niet-radiografische axiale spondyloarthritis met objectieve verschijnselen van ontsteking zoals aangetoond door een verhoogd C-reactief proteïne (CRP) en/of magnetische kernspinoantie (MRI) die ontoereikend reageerden op niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's). **4.2 Dosering en wijze van toediening** Dit geneesmiddel is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en supervisie van een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van aandoeningen waar het voor is geïndiceerd. **Dosering** **Plaque psoriasis bij volwassenen** De aanbevolen dosis is 160 mg per subcutane injectie (twee injecties van 80 mg) in week 0, gevolgd door 80 mg (één injectie) in de weken 2, 4, 6, 8, 10, en 12, daarna een onderhoudsdosering van 80 mg (één injectie) elke 4 weken (Q4W). **Pediatriche plaque psoriasis (6 jaar en ouder)** Bij kinderen onder de leeftijd van 6 jaar zijn geen werkzaamheids- en veiligheidsgegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1). Een dosering voor een lichaamsgewicht onder 25 kg wordt door de beschikbare gegevens niet onderbouwd. De aanbevolen dosering die via subcutane injectie aan kinderen wordt gegeven, is gebaseerd op de volgende gewichtsklassen:

Lichaamsgewicht kinderen	Aanbevolen startdosering (week 0)	Aanbevolen dosering elke 4 weken (Q4W) hierna
Hoger dan 50 kg	160 mg (2 injecties van 80 mg)	80 mg
25 tot 50 kg	80 mg	40 mg

Voor kinderen die 80 mg voorgeschreven krijgen, kan direct de Taltz voorgevulde injectiespuit worden gebruikt. Voor bereidingsinstructies van Taltz 40 mg, zie rubriek 6.6. Doses lager dan 80 mg moeten door een zorgverlener worden bereid. Taltz wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen met een lichaamsgewicht lager dan 25 kg. Het pediatrich lichaamsgewicht moet worden vastgelegd en regelmatig worden geverifieerd voorafgaande aan een dosis. **Arthritis psoriatica** De aanbevolen dosis is 160 mg per subcutane injectie (twee injecties van 80 mg) in week 0, gevolgd door 80 mg (één injectie) elke 4 weken hierna. Voor patiënten met arthritis psoriatica met gelijktijdig matige tot ernstige plaque psoriasis is de aanbevolen dosering hetzelfde als bij plaque psoriasis. **Axiale spondyloarthritis (radiografisch en niet-radiografisch)** De aanbevolen dosis is 160 mg per subcutane injectie (twee injecties van 80 mg) in week 0, gevolgd door 80 mg elke 4 weken (zie rubriek 5.1 voor meer informatie). Voor alle indicaties (plaque psoriasis bij volwassenen en kinderen, arthritis psoriatica, axiale spondyloarthritis) moet stoppen met de behandeling overwogen worden bij patiënten die na 16 tot 20 weken behandeling geen respons hebben laten zien. Enkele patiënten die aanvankelijk een gedeeltelijke respons vertonen, kunnen met voortgezette behandeling na 20 weken alsnog een verbetering laten zien. **Speciale patiëntengroepen** **Ouderen (≥ 65 jaar)** Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2). Er is beperkte informatie over personen ≥ 75 jaar. **Nier- of leverfunctiestoornis** Taltz is in deze patiëntenpopulatie niet bestudeerd. Er kan geen aanbeveling voor de dosering worden gedaan. **Pediatriche patiënten** **Pediatriche plaque psoriasis (lichaamsgewicht lager dan 25 kg en jonger dan 6 jaar)** Er is bij kinderen met een lichaamsgewicht lager dan 25 kg en jonger dan 6 jaar geen relevante toepassing voor het gebruik van Taltz bij de indicatie van matige tot ernstige plaque psoriasis. **Pediatriche arthritis psoriatica** De veiligheid en werkzaamheid van Taltz bij kinderen en adolescenten van 2 tot onder de 18 jaar voor de behandeling van arthritis psoriatica (een categorie juveniele idiopathische artritis) zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Er is geen relevante toepassing voor Taltz bij kinderen onder de 2 jaar voor de indicatie arthritis psoriatica. **Wijze van toediening** Subcutaan gebruik Taltz is bedoeld voor subcutane injectie. De injectieplaatsen kunnen worden afgewisseld. Indien mogelijk dienen delen van de huid die psoriasis vertonen, vermeden te worden als injectieplaatsen. De oplossing/de injectiepen/injectiespuit mag niet geschud worden. Na de juiste training in de subcutane injectietechniek, kunnen patiënten Taltz zelf injecteren als de zorgverlener vaststelt dat dat kan. De arts dient echter een juiste follow-up van patiënten te organiseren. In de patiëntenbroschuure en de gebruikershandleiding worden begrijpelijke instructies voor de toediening gegeven. Doses lager dan 80 mg die moeten worden bereid, mogen alleen door een zorgverlener worden toegediend. Voor de bereidingsinstructies van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6. **4.3 Contra-indicaties** Ernstige overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Actieve infecties van klinische betekenis (bijv. actieve tuberculose, zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen **Samenvatting van het veiligheidsprofiel.** De meest gemelde bijwerkingen waren reacties op de injectieplaats (15,5%) en infecties aan de bovenste luchtwegen (16,4%) (meestal nasofaryngitis). **Tabel met bijwerkingen** Bijwerkingen uit klinische studies en postmarketingrapporten (tabel 1) zijn weergegeven naar systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen iedere systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt op frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen als eerste. Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst. Bovendien is voor elke bijwerking de frequentiecategorie gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000). In totaal zijn in geblindeerde en open-label klinische studies bij plaque psoriasis, arthritis psoriatica, axiale spondyloarthritis en andere auto-immuunaandoeningen 8.956 patiënten behandeld met Taltz. Hiervan werden 6.385 patiënten ten minste 1 jaar blootgesteld aan Taltz, waarmee een cumulatieve blootstelling bereikt werd van in totaal 19.833 patiëntjaren bij volwassenen en 196 kinderen met een cumulatieve blootstelling van 207 patiëntjaren.

Tabel 1. Lijst met bijwerkingen in klinische studies en postmarketingrapporten

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Bovenste luchtweginfectie
	Vaak	Tinea infectie, herpes simplex (mucocutaan)
	Soms	Influenza, rhinitis, orale candidiasis, conjunctivitis, cellulitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Neutropenie, trombocytopenie
	Soms	Angio-oedeem
Immuunsysteem aandoeningen	Zelden	Anafylaxie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Vaak	Orofaryngeale pijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
	Soms	Inflammatoire darmziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Urticaria, huiduitslag, eczeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Reacties op de injectieplaats ^a

^a zie rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'. **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen** **Reacties op de injectieplaats** De meest waargenomen reacties op de injectieplaats waren erythem en pijn. Deze reacties waren voor het merendeel licht tot matig van aard en leidden niet tot stoppen met Taltz. In de studies bij plaque psoriasis bij volwassenen kwamen reacties op de injectieplaats vaker voor bij personen met een lichaamsgewicht < 60 kg, vergeleken met de groep met een lichaamsgewicht ≥ 60 kg (25% versus 14% voor de samengevoegde Q2W en Q4W-groepen). In de studies bij arthritis psoriatica kwamen reacties op de injectieplaats vaker voor bij personen met een lichaamsgewicht < 100 kg vergeleken met de groep met een lichaamsgewicht ≥ 100 kg (24% vs. 13% voor de samengevoegde Q2W en Q4W-groepen). In de studies bij axiale spondyloarthritis waren reacties op de injectieplaats bij personen met een lichaamsgewicht < 100 kg vergelijkbaar met de groep met een lichaamsgewicht ≥ 100 kg (14% versus 9% voor de samengevoegde Q2W en Q4W-groepen). De toegenomen frequentie van reacties op de injectieplaats in de samengevoegde Q2W en Q4W-groepen resulteerde niet in een toename in stopzettingen in de studies naar plaque psoriasis, arthritis psoriatica of axiale spondyloarthritis. **Infecties** In de placebogecontroleerde periode van de klinische fase III-studies naar plaque psoriasis bij volwassenen werden infecties gerapporteerd bij 27,2% van de patiënten die tot 12 weken werden behandeld met Taltz, vergeleken met 22,9% van de patiënten die werden behandeld met placebo. De meerderheid van de infecties was niet ernstig en licht tot matig van aard, waarvan de meeste niet noodzaakten tot stoppen met de behandeling. Ernstige infecties kwamen voor bij 13 (0,6%) patiënten behandeld met Taltz en bij 3 (0,4%) patiënten behandeld met placebo (zie rubriek 4.4). Over de hele behandelperiode werden infecties gerapporteerd bij 52,8% van de patiënten behandeld met Taltz (46,9 per 100 patiëntjaren). Ernstige infecties werden gerapporteerd bij 1,6% van de patiënten behandeld met Taltz (1,5 per 100 patiëntjaren). De waargenomen infectiepercentages in de klinische studies bij arthritis psoriatica en axiale spondyloarthritis waren gelijk aan de waargenomen percentages in de studies bij plaque psoriasis met uitzondering van de frequenties van de bijwerkingen influenza en conjunctivitis die vaak voorkwamen bij patiënten met arthritis psoriatica. **Laboratoriumonderzoek van neutropenie en trombocytopenie** In studies bij plaque psoriasis ontwikkelde 9% van de patiënten die Taltz kregen neutropenie. In de meeste gevallen was het aantal neutrofielen in het bloed ≥ 1.000 cellen/mm³. Een dergelijk niveau van neutropenie kan voortduren, fluctueren of voorbijgaan, 0,1% van de patiënten die Taltz kregen, ontwikkelde een neutrofielenaanval in het bloed < 1.000 cellen/mm³. In het algemeen vereiste neutropenie geen stopzetting van de behandeling met Taltz. 3% van de patiënten blootgesteld aan Taltz kreeg een verandering van een normale baselinetrombocytenwaarde naar < 150.000 trombocyten/mm³ tot ≥ 75.000 trombocyten/mm³. Trombocytopenie kan voortduren, fluctueren of voorbijgaan. De frequentie neutropenie en trombocytopenie in klinische studies bij arthritis psoriatica en axiale spondyloarthritis is gelijk aan die waargenomen in de studies bij plaque psoriasis. **Immunogeniciteit** Ongeveer 9-17% van de volwassen patiënten met plaque psoriasis die met Taltz in de aanbevolen dosering werden behandeld, ontwikkelde antilichamen tegen het geneesmiddel; de meerderheid hiervan betrof lage titers en werd niet in verband gebracht met afgenomen klinische respons tot 60 weken behandeling. Ongeveer 1% van de patiënten behandeld met Taltz had echter bevestigde neutraliserende antilichamen geassocieerd met lage concentraties geneesmiddel en afgenomen klinische respons. Bij patiënten met arthritis psoriatica die tot 52 weken met de aanbevolen dosering Taltz werden behandeld, ontwikkelde ongeveer 11% antilichamen tegen het geneesmiddel, waarvan de meerderheid een lage titer had en ongeveer 8% hadden bevestigde neutraliserende antilichamen. Er werd geen verband waargenomen tussen de aanwezigheid van neutraliserende antilichamen en de uitwerking op de concentratie van het geneesmiddel of de werkzaamheid. Bij pediatriche psoriasis ontwikkelden 21 patiënten (18%) die tot 12 weken werden behandeld met het aanbevolen doseringsregime Taltz antilichamen tegen het geneesmiddel. Ongeveer de helft had een lage titer en 5 patiënten (4%) hadden neutraliserende antilichamen die in verband werden gebracht met een lage concentratie van het geneesmiddel. Er was geen verband met klinische respons of bijwerkingen. Bij radiografische axiale spondyloarthritis ontwikkelde 5,2% van de patiënten die tot 16 weken werden behandeld met de aanbevolen dosering Taltz, antilichamen tegen het geneesmiddel waarvan de meerderheid een lage titer had en 1,5% (3 patiënten) neutraliserende antilichamen (Nab). De Nab-positieve monsters van deze 3 patiënten bevatten lage concentraties ixekizumab en geen van deze patiënten bereikte een ASAS40-respons. Bij niet-radiografische axiale spondyloarthritis ontwikkelde 8,9% van de patiënten die tot 52 weken werden behandeld met de aanbevolen dosering Taltz, antilichamen tegen het geneesmiddel; allen hadden een lage titer, er waren geen patiënten met neutraliserende antilichamen, en er werd geen aanwijsbaar verband waargenomen tussen de aanwezigheid van antilichamen tegen het geneesmiddel en concentratie van het geneesmiddel, werkzaamheid of veiligheid. Een verband tussen immunogeniciteit en bijwerkingen voortkomend uit de behandeling kon niet duidelijk worden vastgesteld binnen alle indicaties. **Pediatriche populatie** Het waargenomen veiligheidsprofiel bij kinderen met plaque psoriasis die elke 4 weken met Taltz werden behandeld, is consistent met het veiligheidsprofiel bij volwassen patiënten met plaque psoriasis met uitzondering van de frequenties conjunctivitis, influenza en urticaria, die vaak voorkwamen. Inflammatoire darmziekte kwam ook vaker voor bij pediatriche patiënten alhoewel het nog steeds slechts soms voorkwam. In de pediatriche klinische studie kwam tijdens de placebogecontroleerde periode van 12 weken de ziekte van Crohn in de Taltz-groep voor bij 0,9% van de patiënten en bij 0% van de patiënten in de placebogroep. Tijdens de gecombineerde placebogecontroleerde en onderhoudsperiodes van de pediatriche klinische studie kwam de ziekte van Crohn voor bij in totaal 4 patiënten (2,0%). **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: België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be, Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link voor te formulieren : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-undesirables-medicaments.html>. **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland. **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** EU/1/15/1085/001 EU/1/15/1085/002 EU/1/15/1085/003 EU/1/15/1085/004 EU/1/15/1085/005 EU/1/15/1085/006 **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING** Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 april 2016 Datum van laatste verlening: **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 17 december 2020 Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>. **AFLEVERINGSWIJZE** Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

BIED UW PATIËNTEN MET



➤ ➤ Artritis Psoriatica

de kans op

▶ gewrichtsverbetering

en

▶ volledige huidklaring¹...



NU TERUGBETAALD

➤ ➤ (Niet-)radiografische axiale spondyloartritis

de kans op

verbeteringen in

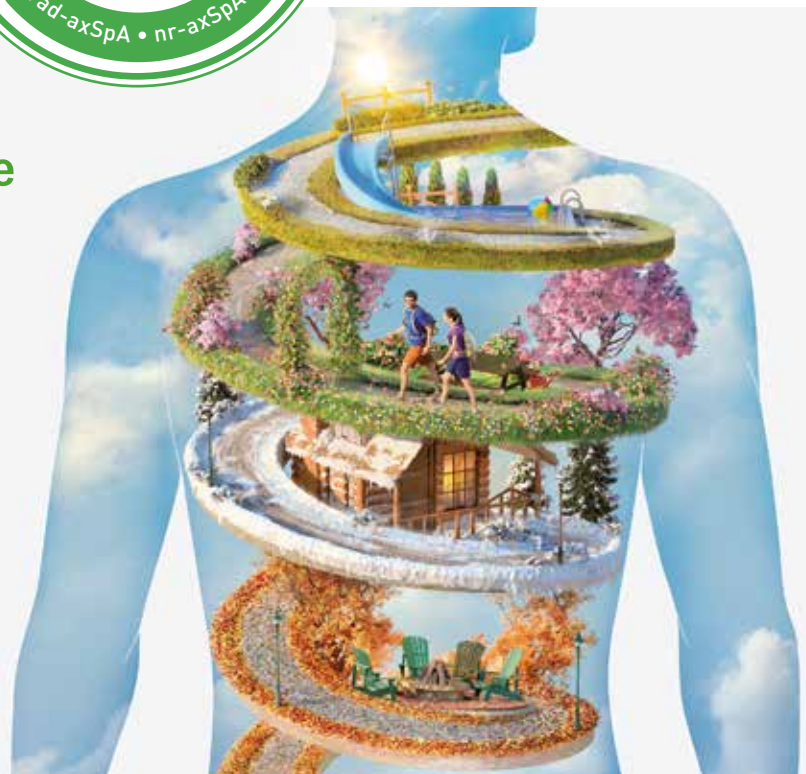
▶ rugpijn

▶ ochtendstijfheid

▶ vermoeidheid

en

▶ levenskwaliteit^{2,3,5}



MET KRACHTIGE EN CONSISTENTE RESULTATEN^{4,5,6}
seizoen na seizoen

Een uitgebreide langetermijn-veiligheidsanalyse bestaande uit data van 21 klinische studies bij patiënten met Pso, PsA en axSpA behandeld met Taltz[®] tot 5 jaar, toonde aan dat de resultaten consistent waren met eerdere veiligheidsrapporten voor Taltz[®].⁷

1. Mease PJ, et al. Ann Rheum Dis 2019;0:1-9. doi:10.1136/annrheumdis-2019. 2. Deodhar et al. Rheumatol Ther.: <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00254-z>. 3. Mease P et al. Rheumatol Ther. 2019 Sep;6(3):435-450. doi: 10.1007/s40744-019-0165-3. 4. Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2020;0:1-10. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217372. 5. Deodhar A, et al. Lancet. 2020;395:53-64. 6. Dougados M, et al. Ann Rheum Dis. 2020;79:176-185. 7. Genovese M. et al, Rheumatology 2020;0:1-11

CHIRURGISCHE BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN OTTO BIJ KINDEREN

Christophe Kabore¹, Laura Mettepenningen², Jean Rondia³, Nanni Allington⁴

1. Orthopedie, CHU Sart Tilman, Luik
2. Assistent-specialist in opleiding, VUB, Brussel
3. Orthopedie, CHC MontLegia, Luik
4. Kinderorthopedie, CHC MontLegia, Luik

Primaire protrusio acetabuli of de ziekte van Otto is een aandoening waarbij het acetabulum en de femurkop uitstulpen in de bekkenholte. De pathofysiologie ervan is niet bekend. Er treden pas symptomen (gewrichtspijn en -stijfheid) op als het gewricht degeneratieve afwijkingen vertoont. Protrusio acetabuli is een uitsluitingsdiagnose. Met een klinisch onderzoek en aanvullende technische onderzoeken moeten andere aandoeningen zoals coxitis of een marfansyndroom uitgesloten worden. Een conservatieve behandeling volstaat vaak niet om een ongunstige evolutie te voorkomen. In voorkomend geval is een chirurgische behandeling geïndiceerd. Die verschilt naargelang van de rijping van het botweefsel en de functionele beperkingen. Aangezien secundaire coxartrose vaak niet te vermijden is, is plaatsing van een totale heupprothese de beste behandeling. Dankzij de technische en chirurgische evolutie van de laatste decennia is het aantal postoperatieve complicaties gedaald, zodat gemakkelijker kan beslist worden tot plaatsing van een prothese bij jonge patiënten.

INLEIDING

Primaire protrusio acetabuli (ziekte van Otto) werd voor het eerst in 1816 beschreven door Otto bij dissectie van lijken. Een protrusio acetabuli wordt gekenmerkt door een mediale deviatie van het acetabulum naar de bekkenholte toe met mediale verplaatsing van de femurkop. Symptomen worden pas duidelijk bij het optreden van degeneratieve verschijnselen, met evolutie naar secundaire coxartrose. Dan vertoont de patiënt pijn en een toenemende gewrichtsstijfheid gaande tot ankylose.

Een protrusio acetabuli is een uitsluitingsdiagnose. Eerst moeten andere oorzaken uitgesloten worden, gezien de mogelijk destructieve oorzaken die een secundaire protrusio acetabuli kunnen veroorzaken, zoals een infectieuze of andere coxitis, dysplasie van de heup, een tumor of een hypermobiliteitssyndroom zoals het marfansyndroom.

Als protrusio acetabuli de novo optreedt, spreken we van primaire protrusio acetabuli (of ziekte van Otto).

We beschrijven het geval van een jonge patiënte met progressief toenemende heuppijn door de ziekte van Otto. Daarna bespreken we de behandeling, namelijk de plaatsing van een totale heupprothese bij de patiënt jonger dan 20 jaar.

GEVALSBESCHRIJVING

Een 13-jarige patiënte komt in oktober 2019 met haar familie op spreekuur kinderorthopedie wegens toenemende pijn aan de linkerheup sinds juli 2019.

Ze heeft geen trauma doorgemaakt. Het betreft een invaliderende pijn van het mechanische type. De patiënte gebruikt krukken en steunt niet op haar linkerbeen.

Figuur 1: Röntgenonderzoek bij het begin van de heuppijn toont coxofemorale dysplasie, vooral links, met protrusio acetabuli en relatieve hypertrofie van de femurkop.



Ze heeft geen andere tekenen of symptomen. Haar medische voorgeschiedenis is negatief, met name geen genetische, reumatologische of bot- en gewrichtsaandoeningen.

Bij klinisch onderzoek zijn rotatie en flexie van de linkerheup beperkt en zeer pijnlijk. Bewegingen van de rechterheup doen duidelijk minder pijn. De rest van het klinisch onderzoek geeft normale uitkomsten.

Röntgenonderzoek toont coxofemorale dysplasie, vooral links, met protrusio acetabuli en relatieve hypertrofie van de femurkop (**Figuur 1**).

Het laboratoriumonderzoek toont geen inflammatoir syndroom.

De patiënte krijgt een conservatieve behandeling met niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) en ontlasting van het linkerbeen.

Een ambulante MRI-scan (beeldvormingsonderzoek door magnetische kernspinresonantie) toont geen gewrichtsvochtuitstorting, maar wel lichte subcorticale afwijkingen van het linker acetabulum.

Bij genetisch onderzoek worden geen genetische varianten ontdekt die samenhangen met het marfansyndroom.

De patiënte wordt een maand later teruggezien op spreekuur. Gezien de verslechtering van het klinisch beeld en de resultaten van de aanvullende onderzoeken wordt ze opgenomen voor tractie op het linkerbeen en een reumatologische evaluatie met bepaling van reumafactor, HLA-B27, ANF en antistoffen tegen cyclische, gecitrullineerde peptiden. Die zijn alle negatief. Daarom wordt een diagnose gesteld van primaire protrusio acetabuli of ziekte van Otto.

Figuur 2: Ongunstige evolutie bij röntgenonderzoek: verergering van de gewrichtsspleetvernauwing, wat wijst op aantasting van het gewrichtskraakbeen, en nog sterker uitpuilen van het acetabulum in de bekkenholte.



Na twee weken tractie en pijnstilling met NSAID's vermindert de pijn en mag de patiënte het ziekenhuis verlaten in een rolstoel met totale ontlasting van de linkerheup.

In maart 2020 worden de symptomen ondanks de ontlasting van het gewricht weer geleidelijk erger. Het röntgenonderzoek toont een verdere gewrichtsspleetvernauwing, wat dus wijst op aantasting van het gewrichtskraakbeen, en een nog sterker uitpuilen van het acetabulum in de bekkenholte (**Figuur 2**).

Gezien de jonge leeftijd van de patiënte stellen we een totale heupprothese links voor opdat ze op lange termijn normaal zou kunnen functioneren. De patiënte en haar familie zijn het daarmee eens. De ingreep wordt uitgevoerd in juli 2020.

Onder algemene anesthesie wordt een artrotomie uitgevoerd via dorsolaterale weg. Het gewrichtsvocht ziet er normaal uit, maar het gewrichtskraakbeen van het acetabulum en de femurkop is zwaar beschadigd (**Figuur 3**). Na bereiding van een botent uit de eigen femurkop en autotransplantatie in het acetabulum wordt een niet-gecementeerde Maxera® 'press-fit cup' ingeplant gekoppeld aan een Biolox®-delta-keramiekkop (dus een keramiek-op-keramiek-prothese) en een niet-gecementeerde Spotorno®-steel. De operatie verloopt zonder problemen. Er treden evenmin complicaties op kort na de operatie (**Figuur 4**).

KLINISCHE GESCHIEDENIS VAN PROTRUSIO ACETABULI

De ziekte van Otto veroorzaakt klassiek traag toenemende heuppijn zonder duidelijke voorgeschiedenis van trauma of onderliggende aandoening, progressieve beperking van de lichamelijke activiteiten en last bij het bukken.

Figuur 3: Artrotomie via dorsolaterale weg: normaal gewrichtsvocht, maar ernstige beschadiging van het gewrichtskraakbeen van het acetabulum en de femurkop.



De heuppijn kan leiden tot een waggelende gang, die goed te zien is, en een hollere rug door compensatoire lumbale hyperlordose. Het klinische beeld kan evolueren naar functionele beperkingen en onmogelijkheid om te stappen.

Klinisch onderzoek toont een progressieve inkrimping van het bewegingsbereik van de zieke heup zowel bij flexie als bij abductie. Het teken van Trendelenburg kan positief zijn (omlaag zakken van het bekken van de zieke kant bij steunen op een been) (1).

Toenemende heuppijn bij een kind zonder voorgeschiedenis van trauma is een belangrijk symptoom. Een standaard voor-achterwaartse röntgenfoto is essentieel om de ziekte van Otto te diagnosticeren en de evolutie ervan te volgen.

PATHOFYSIOLOGIE

De pathofysiologie van protrusio acetabuli is nog niet duidelijk. Mogelijk spelen meerdere mechanismen mee.

Bij een secundaire protrusio acetabuli met ontsteking van het botweefsel door coxitis of een tumor migreert het acetabulum doordat de botturnover toeneemt onder invloed van de belasting van het gewricht. De krachten werken in een hoek van 69° ten opzichte van de horizontale lijn in op het gewricht, terwijl de migratie mediaalwaarts gebeurt in een hoek van ongeveer 65°. Een andere hypothese is dat het craniomediale gedeelte van de femurkop sterker zou groeien dan normaal als gevolg van afwijkingen van de botmatrix van het acetabulum, waardoor de resistentie ervan vermindert (1).

Die hypothese kan echter het ontstaan van protrusio acetabuli bij een ziekte zoals het marfansyndroom of de novo niet verklaren. Mogelijke oorzaken zijn:

Figuur 4: Radiografische controle de dag na de operatie: een stabiele en goed gerichte totale heupprothese links.



- een destructief of ontstekingsproces in de heup;
- een minder goede kwaliteit van het bot van het acetabulum;
- ontwikkelingshypothese: tragere verbening van het Y-vormige gewrichtskraakbeen (2).

INDICATIE VOOR CHIRURGIE

Eerst wordt een conservatieve behandeling gestart om de pijn te verminderen: intermitterende tractie, toediening van een NSAID en passieve kinesitherapie. Dat kan voor beterschap zorgen of minstens de functie van de heup vrijwaren. Maar al snel volstaat die behandeling niet meer en zal de aandoening verergeren bij radiografisch onderzoek, zodat chirurgie geïndiceerd is (3).

Wat de indicatie voor chirurgie wegens protrusio acetabuli bij een kind betreft, moeten we drie belangrijke punten voor ogen houden:

- een zekere graad van fysiologische protrusio acetabuli tijdens de groei, die maximaal is rond de leeftijd van 8 jaar en die wordt toegeschreven aan tractie op het Y-vormige gewrichtskraakbeen, dat daarna remodelering ondergaat (4);
- er bestaat geen correlatie tussen de radiologische ernst van een protrusio acetabuli, ongeacht het gebruikte radiologische criterium, en de functionele beperkingen die de patiënt (met of zonder marfansyndroom) beschrijft, als er geen secundaire coxartrose is (5);
- een hypothese stelt dat de protrusio acetabuli niet meer zou verergeren zodra het bot tot rijping is gekomen, zoals bij voortijdige posttraumatische of postseptische sluiting van het Y-vormige gewrichtskraakbeen en experimenteel bij ratten. Bij die patiënten is nadien echter een subluxatie van de heup opgetreden wegens dysplasie van het acetabulum (6, 7).

De chirurgie moet dus aangepast worden volgens de rijping van het botweefsel, die correleert met de radiografische evolutie van de ziekte van Otto.

PROFYLACTISCHE EPIFYSIODESE

Op grond van een reeks van een twintigtal patiënten (9) stelt Steele een profylactische epifysiodese van het Y-vormige gewrichtskraakbeen voor bij patiënten met een marfansyndroom en een asymptomatische protrusio acetabuli met een onrijp skelet, tussen de leeftijd van 8-10 jaar, als de radiologische evolutie slecht is (8). Gezien de bovenvermelde observaties wordt dat echter ter discussie gesteld. De vraag is immers: “Hoe kunnen we een klinische verergering dan wel een indolente evolutie voorspellen bij patiënten, zelfs als er al symptomen zijn?” (5).

VALGISERENDE OSTEOTOMIE

Bij een ziekte van Otto met behoud van gewrichtskraakbeen stelt Pauwels een valgiserende osteotomie tussen de trochanter major en de trochanter minor voor om de overdracht van de krachten van de femurkop te verspreiden en zo de belasting op het acetabulum te verkleinen (10). In kleine reeksen (minder dan 20 patiënten) werden uitstekende resultaten behaald bij patiënten jonger dan 40 jaar zonder secundaire coxartrose (11, 12). Bij de ziekte van Otto is het dorsocaudale gedeelte van de acetabulumkom significant aangetast, niet als gevolg van belasting, maar veeleer als gevolg van het daaruit voortvloeiende coxofemorale conflict (13). Bij de beslissing om een valgiserende osteotomie uit te voeren moet dus ook dorsocaudale coxartrose worden uitgesloten door een grondig onderzoek van het acetabulum. Met een ‘vals-profiel’-foto van Lequesne kan aantasting van het dorsocaudale gedeelte van het gewrichtskraakbeen in beeld worden gebracht als die niet te zien is op een voorachterwaartse opname. Tevens is beeldvorming door magnetische kernspinresonantie wenselijk (14).

TOTALE HEUPPROTHESE

Bij oudere patiënten en/of patiënten met een secundaire aantasting van het gewrichtskraakbeen is plaatsing van een totale heupprothese (THP) geïndiceerd om de functie en de levenskwaliteit van de patiënt te vrijwaren.

Er zijn geen reeksen gepubliceerd van plaatsing van een THP wegens een ziekte van Otto bij jonge patiënten. Er zijn overigens sowieso maar weinig reeksen gepubliceerd met een follow-up op middellange of lange termijn na plaatsing van een THP bij jonge patiënten. De belangrijkste indicaties voor THP in die reeksen waren avasculaire necrose van de femurkop, idiopathische juveniele artritis,

posttraumatische coxartrose en restletsels van een ontwikkelingsdysplasie van de heup (15-17).

Na plaatsing van een THP bij jonge patiënten kunnen complicaties optreden wegens:

- meer lichaamsbeweging met daardoor een verhoudingsgewijs snellere slijtage (18);
- technische problemen als gevolg van het kleinere operatieveld en het geringere botkapitaal (15);
- frequentere chirurgische antecedenten bij die jonge patiënten bij wie een THP wordt geplaatst. In 66% van de gevallen wordt later een femorale of periacetabulaire osteotomie uitgevoerd (17);
- spier- en skeletmisvormingen en de biomechanische impact op een heup die een onderliggende aandoening vertoont, wat invloed heeft op de stabiliteit van de prothese (19).

In die reeksen bij patiënten die op het ogenblik van plaatsing van de THP jonger waren dan 30 jaar, verbeterde de kliniek na de operatie altijd, maar veel van die patiënten dienden later opnieuw te worden geopereerd (25-50% na tien jaar follow-up) (15, 19). Redenen van revisie waren:

- gebruik van een gecementeerd implantaat. Volgens een meta-analyse uit 2013 van twee groepen jonge patiënten bij wie een THP was geplaatst voor of na 1988 (na 1988 is het gebruik van cement gedaald van 70% naar 30%), was het percentage revisie na een follow-up van tien jaar 10% hoger in geval van een gecementeerde prothese (20);
- het gebruik van metaal-op-metaal- of metaal-op-polyethyleen-prothesen (die vaak gebruikt werden voor de jaren negentig en waarmee een grotere kop kon geplaatst worden, die meer stabiliteit gaf). Dat leidde echter tot complicaties door productie van partikels die slijtage door een derde component, osteolyse of een pseudotumor veroorzaakten. Met metaal-op-metaal-prothesen liep het revisiepercentage op tot 57% (15);
- gebruik van een femurimplantaat met een modulaire femurhals, die de anatomie van de patiënt beter zou respecteren en de metafyse en de diafyse beter zou opvullen. Na plaatsing van zo'n prothese is het revisiepercentage wegens corrosie aan de junctie of dislocatie zeer hoog (tot 80% na 5 jaar) (21).

De laatste decennia zijn de materialen die voor een THP gebruikt worden sterk verbeterd. Momenteel gaat de voorkeur uit naar:

- keramiek-op-keramiek-prothesen, die een uiterst lage wrijvingscoëfficiënt hebben dankzij de ontwikkeling van BioloX®-delta-keramiek in de jaren 90 (22);
- niet-gecementeerde implantaten. Bij een meta-analyse uit 2016 van in het totaal 457 totale heupprothesen was

het revisiepercentage na tien jaar bij patiënten jonger dan 30 jaar duidelijk lager (23).

In recente cohortonderzoeken bij honderden patiënten bij wie voor de leeftijd van 30 jaar een niet-gecementeerde totale keramiek-op-keramiek-heupprothese was ingeplant, werden uitstekende klinische resultaten behaald en bedroeg het revisiepercentage na 5 jaar 0% (16, 24, 25).

Dankzij die technologische aanwinsten kan gemakkelijker worden beslist tot plaatsing van een THP bij jonge patiënten. Nieuwe cohortonderzoeken bij een groter aantal patiënten met een langere follow-up en homogener antecedenten zijn echter wenselijk om de veiligheid op middel- en lange termijn te bevestigen.

In de verschillende gepubliceerde reeksen beschrijft 10-20% van de patiënten met een totale keramiek-op-keramiek-heupprothese een intermitterend geluid ('gekraak', 'geklepper') bij het overeind komen uit een zittende houding. Dat kan beangstigend zijn, maar doet geen afbreuk aan de klinische prestaties (16).

CONCLUSIE

Vanwege de in de eerste plaats vitale en daarna functionele risico's van een protrusio acetabuli bij kinderen is een grondig onderzoek vereist om een onderliggende systemische of plaatselijke aandoening op te sporen. Een diagnose van primaire protrusio acetabuli is een uitsluitingsdiagnose. De incidentie ervan is laag, wat verklaart waarom er zo weinig onderzoek naar is uitgevoerd. Verder onderzoek zou ons een beter inzicht in de ziekte kunnen geven en zou kunnen uitmonden in nieuwe therapeutische mogelijkheden.

Referenties

1. Frankel VH, Burstein AH: Orthopaedic Biomechanics. Philadelphia: Lea and Febiger, 1976, p. 27.
2. Dunlop CCR, Jones CW, Maffulli N. Protrusio acetabuli. Bull Hosp Jt Dis 2005;62:105-14.
3. Van de Velde S, Fillman R, Yandow S. Protrusio acetabuli in Marfan syndrome: history, diagnosis and treatment. J Bone Jt Surg 2006;88A:639.
4. Alexander C. The etiology of primary protrusio acetabuli. Brit J Radiol 1965;38:567-80.
5. Sponseller PD, Jones KB, Ahn NU, Erkula G, Foran JR, Dietz HC 3rd. Protrusio acetabuli in Marfan syndrome: age-related prevalence and associated hip function. J Bone Joint Surg Am 2006;88:486-95.
6. Bucholz RW, Ezaki M, Ogden JA. Injury to the acetabular triradiate physeal cartilage. J Bone Joint Surg Am 1982;64:600-9.
7. Dias L, Tachdjian MO, Schroeder KE. Premature closure of the triradiate cartilage: report of a case. J Bone Joint Surg Br 1980;62:46-9.
8. Steel HH. Protrusio acetabuli: its occurrence in the completely expressed Marfan Syndrome and its musculoskeletal component and a procedure to arrest the course of protrusion in the growing pelvis. J Pediatr Orthop 1996;16:704-18.
9. Roy DR, Crawford AH. Idiopathic chondrolysis of the hip: management by subtotal capsulectomy and aggressive rehabilitation. J Pediatr Orthop 1988;8:203-7.
10. Pauwels F, Furlong RJ, Maquet P. Biomechanics of the normal and diseased hip: theoretical foundation, technique and results of treatment - An Atlas. Berlin: Springer-Verlag, 1976, pp. 129-169.
11. Rosenmeyer B, Viernstein K, Schuhmann HJ. Mittelfristige ergebnisse der valgusierenden und medialisierenden intertrochanteren osteotomie mit verkürzung des coxalen femurendes bei der primären protrusio acetabuli. Arch Orthop Unfall Chir 1973;77:138-48.
12. McBride MT, Muldoon MP, Santore RF, Trousdale RT, Wenger DR. Protrusio acetabuli: diagnosis and treatment. J Am Acad Orthop Surg 2001;9:79-88.
13. Leunig M, Nho SJ, Turchetto L. et al. Protrusio acetabuli: new insights and experience with joint preservation. Clin Orthop Relat Res 2009;467:2241.
14. Lequesne MG, Laredo JD. The faux profil (oblique view) of the hip in the standing position. Contribution to the evaluation of osteoarthritis of the adult hip. Ann Rheum Dis 1998;57:676-81.
15. Shin EH, Moon KH. Cementless total hip arthroplasty in young patients under the age of 30: a minimum 10-year follow-up. Hip Int 2018;28(5):507-13.
16. Lee Y-K, Kim K-C, Yoon B-H, Kim T-Y, Ha Y-C, Koo K-H. Cementless total hip arthroplasty with delta-on-delta ceramic bearing in patients younger than 30 years. Hip Int 2019. <https://doi.org/10.1177/1120700019889592>
17. Makarewich CA, Anderson MB, Gililland JM, Pelt CE, Peters CL. Ten-year survivorship of primary total hip arthroplasty in patients 30 years of age or younger. Bone Joint J 2018;100-B(7):867-74.
18. Sechrist VF 2nd, Kyle RF, Marek DJ, et al. Activity level in young patients with primary total hip arthroplasty: a 5-year minimum follow-up. J Arthroplasty 2007;22:39-47.
19. Pakos EE, Paschos NK, Xenakis TA. Long term outcomes of total hip arthroplasty in young patients under 30. Arch Bone Jt Surg 2014;2(3):157-62.
20. Adelani MA, Keeney JA, Palisch A, Fowler SA, Clohisey JC. Has total hip arthroplasty in patients 30 years or younger improved? A systematic review. Clin Orthop Relat Res 2013;471:2595-601.
21. Bernstein DT, Meftah M, Paraniham J, Incavo SJ. Eighty-six percent failure rate of a modular-neck femoral stem design at 3 to 5 years: lessons learned. J Bone Joint Surg [Am] 2016;98-A:49.
22. Sedel L. Evolution of alumina-on-alumina implants: a review. Clin Orthop Relat Res 2000;379:48-54.
23. Schmitz MW, Busch VJ, Gardeniers JW, et al. Longterm results of cemented total hip arthroplasty in patients younger than 30 years and the outcome of subsequent revisions. BMC Musculoskelet Disord 2013;22:14-37.
24. Kim YH, Park JW and Kim JS. Cementless metaphyseal fitting anatomic total hip arthroplasty with a ceramic-onceramic bearing in patients thirty years of age or younger. J Bone Joint Surg Am 2012;94:1570-5.
25. Byun JW, Yoon TR, Park KS, et al. Third-generation ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty in patients younger than 30 years with osteonecrosis of femoral head. J Arthroplasty 2012;27:1337-43.



Volg ons ook op internet
www.ortho-rheumato.be

Traumeel® 50 tabletten: € 14,95 • Traumeel® 250 tabletten: € 39,95
 Traumeel® 30 ml druppels: € 17,95 • Traumeel® 100 ml druppels: € 40,95
 Traumeel® 50 g crème en gel: € 12,95 • Traumeel® 100 g crème en gel: € 19,95
 Traumeel® 10 ampullen: € 26,95 • Traumeel® 50 ampullen: € 109,95 • Traumeel® 100 ampullen: € 199,95

INFLAMMATIERESOLUTIE

Het proces naar een duurzaam herstel



Traumeel® richt zich van bij het begin op het reguleren - en niet het blokkeren - van het ontstekingsproces waardoor het weefsel beter herstelt.¹⁻¹¹

Meer info over inflammatoreresolutie op www.inflammres.com

Traumeel®

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL TRAUMEEL. Tabletten **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** 1 tablet van 301,5 mg bevat: Arnica montana radix D2, Calendula officinalis D2, Hamamelis virginiana D2, Millefolium D3 à 15 mg; Belladonna D4 75 mg; Aconitum napellus D3, Mercurius solubilis D8, Hepar sulphur D8 à 30 mg; Chamomilla D3, Symphytum officinale D8 à 24 mg; Bellis perennis D2, Echinacea D2, Echinacea purpurea D2 à 6 mg; Hypericum perforatum D2 3 mg. Hulpstoffen: Lactosum monohydricum, Magnesium stearas.

FARMACEUTISCHE VORM Tabletten **KLINISCHE GEGEVENS** Indicatie: Traumeel is een homeopathisch geneesmiddel met bestanddelen traditioneel gebruikt bij aandoeningen van het bewegingsapparaat, met inbegrip van de ondersteunende behandeling van milde of matige trauma's, milde pijn en ontsteking van spieren en gewrichten. **Dosering: Volwassenen en adolescenten 12-18 jaar:** 3x daags 1 tablet innemen. **Bij acute klachten, om het ½ uur tot 1 uur 10 druppels, daarna overgaan naar de gebruikelijke dosering (max. 12 tabl./dag).** **Kinderen 6-11 jaar:** 2x daags 1 tablet innemen. **Bij acute klachten, om het uur tot 2 uur 1 tablet, daarna overgaan naar de gebruikelijke dosering (max. 8 tabl./dag).** **Kinderen 2-5 jaar:** 1-2x daags 1 tablet toedienen. **Bij acute klachten, om het uur tot 2 uur 1 tablet, daarna overgaan naar de gebruikelijke dosering (max. 6 tabl./dag).** **Kinderen jonger dan 2 jaar:** 1x daags 1 tablet toedienen. **Bij acute klachten, om het uur tot 2 uur 1 tablet, daarna overgaan naar de gebruikelijke dosering (max. 4 tabl./dag).** Indien de symptomen tijdens het gebruik van dit geneesmiddel vallen dan een week aanhouden, dient een arts te worden geraadpleegd. **Toedieningswijze:** Het wordt aanbevolen de tabletten in de mond te houden tot ze zacht worden, voor ze in te slikken. De tabletten moeten niet volledig opgelost zijn, maar eerder uit mekaar beginnen vallen en kunnen dan ingeslikt worden, indien gewenst met wat water. Voor kinderen kunnen de tabletten eventueel geplet worden, toegevoegd worden aan een kleine hoeveelheid water en dan toegediend. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor een van de werkzame bestanddelen of hulpstoffen. Overgevoeligheid voor planten van de Compositiefamilie (Asteraceae). **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Indien de symptomen aanhouden of verergeren dient een arts te worden geraadpleegd. **Bijwerkingen:** Allergische huidreacties (overgevoeligheid). De frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend. **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-BE480462 **AFLVERINGSWIJZE** Vrij verkrijgbaar geneesmiddel **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** Oktober 2015. Meer informatie op aanvraag beschikbaar. **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** TRAUMEEL. Druppels voor oraal gebruik, oplossing. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** 100 g oplossing bevat: Arnica montana radix D2, Calendula officinalis D2, Hamamelis virginiana D2, Millefolium D3 à 5 g; Belladonna D4 25 g; Aconitum napellus D3, Mercurius solubilis D8, Hepar sulphur D8 à 10 g; Chamomilla D3, Symphytum officinale D8 à 8 g; Bellis perennis D2, Echinacea D2, Echinacea purpurea D2 à 2 g; Hypericum perforatum D2 1 g. Hulpstoffen: Aqua purificata, Ethanolium. **FARMACEUTISCHE VORM** Druppels voor oraal gebruik, oplossing. **KLINISCHE GEGEVENS** Indicatie: Traumeel is een homeopathisch geneesmiddel met bestanddelen traditioneel gebruikt bij aandoeningen van het bewegingsapparaat, met inbegrip van de ondersteunende behandeling van milde of matige trauma's, milde pijn en ontsteking van spieren en gewrichten. **Dosering: Volwassenen:** 3x daags 10 druppels innemen. **Bij acute klachten, om het ½ uur tot 1 uur 10 druppels, daarna overgaan naar de gebruikelijke dosering (max. 12x daags 10 druppels).** **Adolescenten 12-18 jaar:** 3x daags 10 druppels innemen. **Bij acute klachten, om het ½ uur tot 1 uur 10 druppels, daarna overgaan naar de gebruikelijke dosering (max. 3x daags 3 druppels).** **Kinderen 6-11 jaar:** 3x daags 7 druppels innemen. **Bij acute klachten, om het ½ uur tot 1 uur 7 druppels, daarna overgaan naar de gebruikelijke dosering (max. 3x daags 7 druppels).** **Kinderen 2-5 jaar:** 3x daags 5 druppels toedienen. **Bij acute klachten, om het ½ uur tot 1 uur 5 druppels, daarna overgaan naar de gebruikelijke dosering (max. 3x daags 5 druppels).** **Kinderen jonger dan 2 jaar:** 3x daags 3 druppels toedienen. **Bij acute klachten, om het ½ uur tot 1 uur 3 druppels, daarna overgaan naar de gebruikelijke dosering (max. 5x daags 3 druppels).** **Toedieningswijze:** De druppels kunnen onverdeeld of met een kleine hoeveelheid water vermengd ingenomen worden, en enkele seconden in de mond worden gehouden alvorens drof te slikken. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor een van de werkzame bestanddelen of hulpstoffen. Overgevoeligheid voor planten van de compositiefamilie (Asteraceae). **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Dit geneesmiddel bevat 35 vol % ethanol (alcohol), d.w.z. max. 136 mg per dosis (van 10 druppels), hetgeen overeenkomt met 4 ml bier of 2 ml wijn per dosis (uitgaande van respectievelijk 5 vol % en 12 vol % ethanol). Schadelijk bij alcoholisme. Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en groepen met een verhoogd risico, zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie. **Bijwerkingen:** In geïsoleerde gevallen kunnen allergische reacties van voorbijgaande aard optreden. De frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend. **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-BE506142 **AFLVERINGSWIJZE** Vrij verkrijgbaar geneesmiddel **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** Februari 2017. Meer informatie op aanvraag beschikbaar. **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** TRAUMEEL. Crème **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** 100 g crème bevat: Arnica montana radix D3 1,5 g; Calendula officinalis D0,45 g; Hamamelis virginiana D0,45 g; Echinacea D0,15 g; Echinacea purpurea D0,15 g; Chamomilla D0,15 g; Symphytum officinale D4 0,1 g; Bellis perennis D0,1 g; Hypericum perforatum D6 0,09 g; Millefolium D0,09 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: Alcohol cetyllicus et stearyliscus A, Paraffinum liquidum, Vaselinum album, Aqua purificata, Ethanolium. **FARMACEUTISCHE VORM** Crème **KLINISCHE GEGEVENS** Indicatie: Traumeel crème is een homeopathisch geneesmiddel voor uitwendig gebruik bij aandoeningen van het bewegingsapparaat, met inbegrip van de ondersteunende behandeling van milde of matige traumata, milde pijn en ontsteking van spieren en gewrichten. **Dosering:** De crème 2x per dag (s 's ochtends en 's avonds), indien nodig vaker aanbrengen. Indien de symptomen aanhouden na 1 week behandeling, dient een arts te worden geraadpleegd. **Toedieningswijze:** De crème is uitsluitend bestemd voor uitwendig gebruik. Breng de crème aan op de te behandelen plekken, eventueel onder een verband. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor een van de werkzame bestanddelen of hulpstoffen. Overgevoeligheid voor planten van de compositiefamilie (Asteraceae). **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Cetosterylalcohol kan plaatselijke huidreacties veroorzaken (bv. contactdermatitis). Vermijd contact met ogen, slijmvliezen, open wonden of beschadigde huid. Mag enkel op een intacte huid worden aangebracht. Bij tekenen van huidirritatie dient een arts te worden geraadpleegd. **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-BE447173 **AFLVERINGSWIJZE** Vrij verkrijgbaar geneesmiddel **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** Juni 2018. Meer informatie beschikbaar op aanvraag. **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** TRAUMEEL. Gel **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** 100 g gel bevat: Arnica montana radix D3 1,5 g; Calendula officinalis D0,45 g; Hamamelis virginiana D0,45 g; Echinacea D0,15 g; Echinacea purpurea D0,15 g; Chamomilla D0,15 g; Symphytum officinale D4 0,1 g; Bellis perennis D0,1 g; Hypericum perforatum D6 0,09 g; Millefolium D0,09 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, Natrii hydroxidum, Aqua purificata, Ethanolium. **FARMACEUTISCHE VORM** Gel **KLINISCHE GEGEVENS** Indicatie: Traumeel gel is een homeopathisch geneesmiddel voor uitwendig gebruik bij aandoeningen van het bewegingsapparaat, met inbegrip van de ondersteunende behandeling van milde of matige trauma's, milde pijn en ontsteking van spieren en gewrichten. **Dosering:** De gel 2x per dag (s 's ochtends en 's avonds), indien nodig vaker aanbrengen. Indien de symptomen aanhouden na 1 week behandeling, dient een arts te worden geraadpleegd. **Toedieningswijze:** Cutsaan gebruik. De gel is uitsluitend bestemd voor uitwendig gebruik. Breng de gel aan op de te behandelen plekken. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor een van de werkzame bestanddelen of hulpstoffen. Overgevoeligheid voor planten van de Compositiefamilie (Asteraceae). **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Vermijd contact met ogen, slijmvliezen, open wonden of beschadigde huid. Mag enkel op een intacte huid worden aangebracht. Bij tekenen van huidirritatie dient een arts te worden geraadpleegd. **Bijwerkingen:** In zeer zeldzame gevallen kunnen allergische huidreacties (overgevoeligheid) optreden (bij minder 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-BE509960 **AFLVERINGSWIJZE** Vrij verkrijgbaar geneesmiddel **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** Januari 2017. Meer informatie op aanvraag beschikbaar. **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** TRAUMEEL. Oplossing voor injectie **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** 1 ampul van 2,2 ml bevat: Arnica montana radix D2, Calendula officinalis D2, Chamomilla D3, Symphytum officinale D5, Millefolium D3, Belladonna D2 à 2,2 mg; Aconitum napellus D2 1,32 mg; Bellis perennis D2 1,1 mg; Hypericum perforatum D2 0,66 mg; Echinacea D2, Echinacea purpurea D2 à 0,55 mg; Hamamelis virginiana D1 0,22 mg; Mercurius solubilis D6 1,1 mg; Hepar sulphur D6, à 2,2 mg. Hulpstoffen: Natrii chloridum, Aqua ad metacibilla. **FARMACEUTISCHE VORM** Oplossing voor injectie **KLINISCHE GEGEVENS** Indicatie: Traumeel is een homeopathisch geneesmiddel voor de behandeling van verschillende traumatische letsels zoals: verstuikingen, ontwrichtingen, kneuzingen, gewichtszwellingen, regulatie van ontstekingsprocessen in verschillende weefsels, in het bijzonder bij acute en chronische aandoeningen van het bewegingsapparaat. **Dosering:** Volwassenen en adolescenten 12-18 jaar: Bij acute klachten dagelijks, anders 1 tot 3 maal per week 1 ampul. **Toedieningswijze:** Voor intramusculaire, subcutane, intradermale, intra-articulare of peri-articulare injectie, toe te dienen door een arts. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor een van de werkzame bestanddelen of hulpstoffen. Overgevoeligheid voor planten van de compositiefamilie (Asteraceae). **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Er zijn geen speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is. **Bijwerkingen:** Zeer zelden kunnen allergische reacties (overgevoeligheid) optreden (bv. huidallergieën, roodheid/zwelling t.h.v. de injectieplaats, tot zelfs anafylactische shock). De frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend. **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-BE532195 **AFLVERINGSWIJZE** Geneesmiddel op medisch voorschrift **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** Juli 2018. Meer informatie op aanvraag beschikbaar. 1. Gonzalez de Vega C et al. *Int J Clin Pract.* 2013;67(10):979-989; 2. Birnesser H et al. *Musculoskellet Res.* 2004;8:119-128; 3. Zinner S, Weiser M. *Biomed Ther.* 1997;XV(1):22-26; 4. Cesnulevicius K. *Altern Ther Health Med.* 2011;17(2):Suppl:58-517; 5. Schneider C et al. *Complement Ther Med.* 2008;16(1):22-27; 6. Arora S et al. *Biomed Ther.* 2000;XVIII(2):222-225; 7. Zinner S, Metelmann H. *Biol Ther.* 1994;XIII(3):204-211; 8. St. Laurent G et al. *Frontiers in Mol Bio.* 2017;4(57); doi:10.3389/fmolb.2017.00057; 9. St Laurent G et al. *Ann Rheum Dis.* 2018;77 (suppl 2):1237-1238; doi:10.1136/annrheumdis-2018-eular.3789; 10. St Laurent G et al. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(suppl 2):238- 239; doi:10.1136/annrheumdis-2018-eular.3779; 11. Schophol P et al. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(suppl 2):1496-1497; doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.5084.

-Heel
 Healthcare designed by nature

ZIN EN ONZIN VAN TESTOSTERONBEHANDELING BIJ OUDERE MANNEN: FOCUS OP SPIER EN BOT

Leen Antonio¹, Evelien Gielen², Marian Dejaeger²

1. Dienst Endocrinologie, UZ Leuven

2. Dienst Geriatrie, UZ Leuven

Door de toenemende vergrijzing en verzilvering van de bevolking wordt er meer onderzoek gedaan naar behandelingen voor frequente geriatrische syndromen, zoals osteoporose en sarcopenie. Bij oudere mannen is er veel aandacht voor de effecten van testosteronsubstitutie op bot en spier. Hoewel testosteron een positieve impact kan hebben op de botmassa bij oudere hypogonadale mannen, zijn er geen aanwijzingen dat die behandeling leidt tot minder fractures. Ook op het vlak spiermassa en -kracht zijn de resultaten met testosteronsubstitutie niet eenduidig. Bovendien is er bezorgdheid over het cardiovasculaire risico van testosteronsubstitutie in een oudere populatie met multimorbiditeit. Tot slot is er geen plaats voor testosteronbehandeling bij mannen met normale testosteronspiegels om de bot- of spiermassa te verbeteren.

INLEIDING

De demografische veranderingen die zich wereldwijd voltrekken, met de uitgesproken vergrijzing en verzilvering van de bevolking, zullen leiden tot een forse toename van het aantal chronische aandoeningen. 'Healthy ageing' of 'gezond ouder worden' waarbij de focus ligt op ouder worden met behoud van die functionele capaciteiten waardoor je je goed in je vel blijft voelen, is een van de speerpunten in het beleid van de WHO (*World Health Organization*) voor het komende decennium. Het behouden van zelfredzaamheid beschouwen oudere personen namelijk als het hoogste goed (1).

Frequent voorkomende geriatrische syndromen zoals osteoporose, sarcopenie en vallen, kunnen deze zelfredzaamheid bedreigen. Het risico op deze aandoeningen neemt sterk toe met de leeftijd. Hoewel het lijkt dat vooral vrouwen getroffen zijn, tonen studies aan dat er een grote onderdiagnostisering en onderbehandeling is bij mannen (2). Deze aandoeningen hebben niet alleen een weerslag op de individuele patiënt maar ook op de gehele maatschappij, met toenemende gezondheidskosten (3, 4).

Er werd dan ook al heel veel onderzoek verricht naar preventieve en curatieve behandelingen voor osteoporose en sarcopenie. Specifiek bij mannen werd onderzocht of

testosteronsubstitutie een positieve impact kan hebben op spier- en botmassa.

AFNAME VAN TESTOSTERON MET DE LEEFTIJD

Bij het ouder worden is er een fysiologische daling van de testosteronproductie, gemiddeld zo'n 0,5 tot 2% per jaar. De klinische relevantie van deze leeftijdsgebonden testosterondaling is niet duidelijk: lager testosteron op oudere leeftijd gaat meestal niet gepaard met specifieke klachten. Bij sommige mannen kan het testosteron bij het ouder worden echter zo sterk dalen, dat het toch gepaard gaat met symptomen zoals erectiele disfunctie, verminderd libido, osteoporose, afname van spiermassa en -kracht, vermoeidheid, lager energieniveau, anemie,... (5).

Wanneer er geen structureel probleem is ter hoogte van de hypothalamus, hypofyse of teelbal, spreken we in dat geval van functioneel hypogonadisme of *late-onset* hypogonadisme. Bij functioneel hypogonadisme neemt de aanmaak van gonadotrofines en testosteron af ten gevolge van andere aandoeningen, zoals obesitas, comorbiditeit of gebruik van bepaalde medicatie zoals opioïden of corticosteroiden. Hoewel het gebruik van testosteronsubstitutie in deze groep mannen wereldwijd toeneemt, is er weinig evidentie dat behandeling met testosteron een gunstig effect heeft (6).



OSTEOPOROSE

Osteoporose is een van de meest voorkomende musculo-skeletale aandoeningen op hogere leeftijd en wordt gekenmerkt door een verlaagde botmassa en botsterkte en is daardoor voorbeschikkend tot fracturen.

De diagnose van osteoporose wordt gesteld aan de hand van een botdensiteitsmeting (*dual X-ray absorptiometry*, DXA). Hierbij wordt de botmassa vergeleken met een referentiepopulatie. De Z-score geeft aan hoeveel standaarddeviaties de botmassa verschilt van deze van gezonde

leeftijdsgenoten. Voor de T-score wordt een referentiepopulatie van jonge gezonde vrouwen gebruikt. Een T-score lager dan -1 wijst op osteopenie, wanneer ze lager is dan -2,5 duidt dit op osteoporose.

Osteoporose wordt vaak enkel met postmenopauzale vrouwen geassocieerd, zodat mannen die hieraan lijden te maken krijgen met onderdiagnose en onderbehandeling. Osteoporose komt echter ook frequent voor bij mannen: 1 op de 5 mannen ouder dan 50 zal in de loop van zijn leven een osteoporotische fractuur oplopen. Net zoals bij vrouwen, is osteoporose bij mannen ook geassocieerd met een belangrijke morbiditeit en mortaliteit. Het risico op overlijden ligt bij mannen zelfs dubbel zo hoog: zo zal na een heupfractuur een op drie mannen binnen de twaalf maanden overlijden en een derde zal een nieuwe osteoporotische fractuur oplopen (7, 8). De behandeling van osteoporose bestaat voornamelijk uit levensstijlaanpassingen, behandelen van onderliggende oorzaken, antiresorptieve therapie en, bij personen met een zeer hoog fractuurrisico, anabole medicatie.

EFFECT VAN TESTOSTERON OP BOT

Lage spiegels van geslachtshormonen, niet enkel testosteron maar vooral oestradiol, zijn geassocieerd met een verlies van botmineraaldichtheid (BMD). Hypogonadisme is een belangrijke oorzaak van secundaire osteoporose bij mannen. Een verhoogd fractuurrisico is echter enkel aangetoond bij mannen met prostaatkanker die behandeld worden met androgeendeprivatietherapie (9).

De effecten van testosteronsubstitutie op bot zijn echter niet eenduidig. Een meta-analyse toonde aan dat testosteroninjecties zorgden voor een beperkte toename van lumbale BMD (10). Een recente placebogecontroleerde gerandomiseerde studie bij 211 mannen met symptomatisch functioneel hypogonadisme en zonder ernstige osteoporose (mannen met T-score < -3 werden geëxcludeerd) toonde aan dat een behandeling met een transdermaal testosteronpreparaat gedurende 12 maanden zorgde voor een significante toename van de BMD met 7,5% ter hoogte van de wervelkolom. Er was ook een kleiner, maar significant effect ter hoogte van de heup, met een toename van 1,6% (11).

Testosteronsubstitutie kan dus de botmassa van hypogonadale mannen beperkt verbeteren en verder botverlies afremmen, vooral bij mannen met een zeer lage testosteronconcentratie (< 200ng/dL). Er zijn echter geen gegevens die bevestigen dat testosterontherapie een positieve impact heeft op het fractuurrisico. Het is eveneens niet aangewezen om hypogonadale mannen met een hoog fractuurrisico enkel te behandelen met testosteronsubstitutie.

Voor deze mannen is een specifieke behandeling voor osteoporose, zoals bisfosfonaten, aangewezen (9). Er is tot slot geen enkele evidentie dat testosteron de botmassa van mannen met een normaal testosterongehalte verbetert.

SARCOPENIE

Sarcopenie is het geleidelijke verlies van spiermassa en -kracht dat optreedt met het ouder worden. Zo ziet men een verlies van 35-40% spiermassa optreden tussen 20- en 80-jarige leeftijd (12) en een verlies van 50% aan spierkracht in dezelfde periode (13). Uiteindelijk resulteert dit in functionele beperkingen en verlies van zelfredzaamheid. Toen in 1989 een eerste maal de term sarcopenie gedefinieerd werd, lag de aandacht enkel bij het verlies van spiermassa. Gaandeweg is er ook meer aandacht gekomen voor het verlies van spierfunctie (spierkracht en fysiek functioneren). Tot op heden is er geen unieke operationele definitie zoals dat voor osteoporose het geval is, wel is er consensus dat de definitie op de hoger besproken drie aspecten dient te steunen: spiermassa, spierkracht en spierfunctie. Wereldwijd zijn er verschillende definities in gebruik. In Europa wordt voornamelijk gewerkt met de recent herwerkte EWGSOP2-criteria. In de EWGSOP2-definitie staat lage spierkracht centraal en daarmee onderschrijft deze definitie de hogere predictieve waarde voor negatieve uitkomsten (mortaliteit, levenskwaliteit, opname in woonzorgcentrum, valincidenten,...) van spierkracht dan van spiermassa.



De behandeling van sarcopenie ligt voornamelijk in de combinatie van lichaamsbeweging en optimalisatie van de eiwitname.

In de klinische praktijk is er tot op heden onvoldoende aandacht voor deze aandoening, terwijl het vaststellen van spierzwakte door middel van eenvoudige testen zoals handknijpkracht of een stoel-stand-test (tijd die een persoon nodig heeft om zo snel mogelijk vijfmaal uit een stoel recht te komen zonder zijn/haar armen te gebruiken)

al voldoende zijn voor het stellen van een vermoedelijke diagnose van sarcopenie. Voor meer details op vlak van diagnose en opsporing zie (14).

De behandeling van sarcopenie ligt voornamelijk in de combinatie van lichaamsbeweging en optimalisatie van de eiwitname. Zo raadt de Belgische Vereniging voor Geriatrie en Gerontologie (BVG) in haar richtlijn omtrent sarcopenie weerstandstraining (aan 70-80% 1RM) aan om de spierkracht, spiermassa en het fysieke functioneren te verbeteren, zowel in de preventie als de behandeling van sarcopenie (15, 16). Daarnaast raden ze inname van proteïnesupplementen aan (25-30g eiwitten per maaltijd, rijk aan het aminozuur leucine), best in te nemen binnen de 24 uur na de fysieke inspanning. Ten slotte is de inname van voldoende vitamine D (800IU/d) aangeraden vanwege het positieve effect op spierkracht, fysiek functioneren en, bij personen met een verhoogd valrisico, vallen.

Er zijn geen gegevens die bevestigen dat testosterontherapie een positieve impact heeft op het fractuurrisico.

EFFECT VAN TESTOSTERON OP DE SPIER

Jonge mannen in het derde levensdecennium ontwikkelen een 40% hogere *lean body mass* en een handknijpkracht die 60% hoger ligt dan voor vrouwen van dezelfde leeftijd (17). De hogere testosteronwaarden bij mannen zijn vermoedelijk verantwoordelijk voor de hogere spiermassa en betere fysieke prestaties. Daarnaast bereiken mannen ook een 25% hogere botmassa, hetgeen evenwel grotendeels gelinkt is aan de gemiddeld iets grotere lichaamslengte van mannen (2, 18).

Bij mannen zijn vooral de androgenen verantwoordelijk voor de positieve effecten van geslachtshormonen op de spier (19). De anabole effecten van testosteron en andere androgenen op spierhypertrofie zijn welbekend, zeker in combinatie met weerstandstraining. Daarnaast is uit studies bij zowel mensen als muizen gebleken dat androgenen tot een grotere toename van spiermassa dan spierkracht leiden. Bovendien blijken deze effecten vergelijkbaar bij zowel jongere als oudere mannen (20).

Zowel geslachtshormoonconcentraties als spiermassa en -functie nemen af met de leeftijd. Zo wordt in epidemiologische studies een associatie gezien tussen lagere testosteronspiegels en verminderde spiermassa of -functie (21, 22). De onderliggende relaties zijn echter nog niet volledig bekend. Verschillende studies onderzochten de effecten van testosteronsubstitutie op de spier, maar de resultaten zijn moeilijk interpreteerbaar vanwege verschillen op vlak van populatie,

dosis en gebruikte studiemethodologie. Bij hypogonadale mannen doet testosteron de spiermassa toenemen en de vetmassa afnemen. Nevenwerkingen zoals een gestegen hematocriet werden echter ook gerapporteerd (23, 24).

Het effect van testosteron op vlak van spierkracht is niet eenduidig, terwijl zoals hoger beschreven er meer en meer aanwijzingen zijn dat voornamelijk spierkracht gelinkt is met de negatieve gevolgen van sarcopenie. Zo zag men in een studie bij gezonde mannen van 60 jaar en ouder met een laagnormaal testosteron inconsistente bevindingen op vlak van spierkracht na 3 jaar gebruik van een transdermaal testosteronpreparaat (25). Ook andere studies zien de ene keer een toename van de spierkracht, terwijl dit in andere studies niet bevestigd wordt. Bovendien werd een placebocontroleerde studie waarin het effect onderzocht werd van testosterongel op spierkracht en fysiek functioneren bij oudere hypogonadale mannen met beperkingen in mobiliteit, vroegtijdig stopgezet vanwege een verhoogde incidentie van cardiovasculaire events met testosteronsubstitutie (26). Sarcopenie komt vaak voor in combinatie met verhoogde kwetsbaarheid of 'frailty' en multimorbiditeit en net bij deze kwetsbare oudere mannen met functionele beperkingen is het gebruik van testosteron niet aangewezen omdat het effect onvoldoende bewezen is en vanwege het potentieel hoger cardiovasculaire risico dat hiermee gepaard gaat (5). De BVGG stelt in haar richtlijn dat testosteronsubstitutie kan overwogen worden bij oudere mannen met spierzwakte en testosteronconcentraties in de hypogonadale range (< 200-300ng/dl), mits hematocriet, lipidenprofiel en PSA opgevolgd worden (15).

Testosteronsubstitutie kan overwogen worden bij oudere mannen met spierzwakte en testosteronconcentraties in de hypogonadale range (< 200-300ng/dl).

CONCLUSIE

Testosteronsubstitutie heeft een potentieel in de behandeling van sarcopenie en osteoporose, maar placebocontroleerde gerandomiseerde studies konden tot nu geen of een beperkt effect op spier en bot aantonen. Het is dan ook de vraag of testosteronsubstitutie ooit een plaats zal hebben in de behandeling van osteoporose en sarcopenie, mede gezien de mogelijke nevenwerkingen, onder andere op cardiovasculair vlak.

Referenties

- Fried TR, Tinetti ME, Iannone L, O'Leary JR, Towle V, Van Ness PH. Health outcome prioritization as a tool for decision making among older persons with multiple chronic conditions. *Arch Intern Med* 2011;171(20):1854-6.
- Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2017;97(1):135-87.
- Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: A compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013;8(1-2):137.
- Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(1):80-5.
- Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology* 2020;8(5):970-87.
- Kaufman JM, Lapauw B, Mahmoud A, T'Sjoen G, Huhtaniemi IT. Aging and the male reproductive system. *Endocr Rev* 2019;40(4):906-72.
- Laurent M, Gielen E, Claessens F, Boonen S, Vanderschueren D. Osteoporosis in older men: Recent advances in pathophysiology and treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(4):527-39.
- Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, et al. Meta-analysis: Excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 2010;152(6):380-90.
- Rochira V, Antonio L, Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology* 2018;6(2):272-85.
- Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2011-6.
- Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177(4):471-9.
- Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *J Bone Metab* 2013;20(1):1.
- Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: An operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003;95(5):1851-60.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(1):16-31.
- De Spiegeleer A, Beckwée D, Bautmans I, et al. Pharmacological interventions to improve muscle mass, muscle strength and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Drugs Aging* 2018;35(8):719-34.
- Gielen E, Beckwée D, Delaere A, De Breucker S, Vandewoude M, Bautmans I. Nutritional interventions to improve muscle mass, muscle strength, and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutr Rev* 2021;79(2):121-47.
- Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, et al. Grip strength across the life course: Normative data from twelve British studies. *PLoS One* 2014;9(12):e113637.
- Boot AM, de Ridder MAJ, van der Sluis IM, van Slobbe I, Krenning EP, de Munck Keizer-Schrama SMPF. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone* 2010;46(2):336-41.
- Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie S-AAM, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med* 2013;369(11):1011-22.
- Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(2):678-88.
- Araujo AB, Travison TG, Bhasin S, et al. Association between testosterone and estradiol and age-related decline in physical function in a diverse sample of men. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(11):2000-8.
- Krasnoff JB, Basaria S, Pencina MJ, et al. Free testosterone levels are associated with mobility limitation and physical performance in community-dwelling men: The Framingham offspring study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2790-9.
- Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1661-7.
- Wittert GA, Chapman IM, Haren MT, Mackintosh S, Coates P, Morley JE. Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low-normal gonadal status. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2003;58(7):618-25.
- Storer TW, Basaria S, Traustadottir T, et al. Effects of testosterone supplementation for 3 years on muscle performance and physical function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(2):583-93.
- Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363(2):109-22.

UIT DE LITERATUUR

Jean-Claude Lemaire

COVID-19 EN REMMING VAN INTERLEUKINE-6

Twee recente studies hebben tegenstrijdige, maar interessante gegevens opgeleverd over het effect van tocilizumab, een interleukine-6-antagonist. Tocilizumab wordt thans bij covid-19 veel gebruikt zonder formeel bewijs van werkzaamheid.

De COVACTA-studie (1) is een dubbelblinde studie die is uitgevoerd vóór dexamethason de standaardbehandeling werd bij patiënten met een ernstige of kritieke covid-19. De studie werd uitgevoerd bij 452 patiënten die wegens een ernstige covid-19-infectie in het ziekenhuis waren opgenomen. De patiënten werden in een 2-1-verhouding gerandomiseerd naar tocilizumab (TCZ) of placebo. Ongeveer 37% van de patiënten werd sinds 4 à 5 dagen kunstmatig beademd en sommige patiënten hebben corticosteroiden gekregen (TCZ: 19,4%; placebo: 28,5%). De klinische toestand op dag 28 (primaire eindpunt) was veeleer beter met TCZ, maar het verschil was niet significant: mediane score 1 (patiënten die het ziekenhuis hebben verlaten of zouden kunnen verlaten) versus 2 in de placebogroep (patiënten die de intensive care hebben verlaten en geen zuurstoftherapie krijgen). Er was evenmin een verschil in de sterfte na 28 dagen: respectievelijk 19,7% en 19,4%.

De REMAP-CAP-studie (2) is een open studie die is uitgevoerd bij patiënten op intensive care die respiratoire of cardiovasculaire assistentie nodig hadden. De patiënten werden binnen 24 uur na het starten van de vereiste assistentie gerandomiseerd naar TCZ (n = 353), sarilumab (n = 48) of de standaardzorg (n = 402). Aanvankelijk kreeg 29% van de patiënten zuurstof met een hoog debiet en kreeg 42% niet-invasieve beademing. Meer dan 80% heeft corticosteroiden gekregen. Na 21 dagen was het aantal dagen zonder respiratoire of cardiovasculaire assistentie groter in de TCZ-groep (mediaan aantal dagen 10 versus 0) en was de ziekenhuissterfte lager (27% versus 36%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van die twee items.

Het begeleidende redactionele commentaar (3) probeert nuttige conclusies te trekken voor de klinische praktijk, daarbij rekening houdende met alle beschikbare gegevens. De auteurs van het commentaarstuk onderstrepen de verschillen in studieprotocol, eindpunten, type patiënten, ernst van de ziekte, tijd tot starten van de behandeling en de andere toegediende behandelingen tussen de twee studies.

In de meeste eerdere studies had de IL-6-antagonist geen gunstig effect op de sterfte. Toch moet worden opgemerkt dat de behandeling mettertijd almaar sneller wordt gestart en dat nog niet zolang een combinatie van TCZ en corticosteroiden wordt gegeven (frequent in de REMAP-CAP-studie). Het ziet er naar uit, en dat wordt blijkbaar ondersteund door de eerste resultaten van de RECOVERY-studie, dat een vroege behandeling met een combinatie van TCZ en corticosteroiden de sterfte kan verlagen bij patiënten met covid-19, ongeacht de ernst ervan, die snel evolueert zodat intensive care vereist is.

1. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia.
2. The REMAP-CAP Investigators. IL-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19.
3. Rubin EJ, Longo DL, Baden LR. IL-6 receptor inhibition in Covid-19 — Cooling the inflammatory soup.

All articles online ahead of print. N Engl J Med 2021; Feb 25.

NUT VAN TOEVOEGEN VAN CORTICOSTEROÏDEN AAN IMMUNOGLOBULINES BIJ KINDEREN MET MULTISYSTEMISCH INFLAMMATOIR SYNDROOM

Het multisystemisch inflammatoir syndroom bij kinderen (MIS-C, *multisystem inflammatory syndrome in children*) is de zwaarste (en een mogelijk dodelijke) complicatie van een SARS-CoV-2-infectie bij kinderen. Het is nog niet duidelijk hoe dat syndroom moet worden behandeld.

Een Franse groep heeft een retrospectieve studie (van 1 april 2020 tot 6 januari 2021) uitgevoerd naar de werkzaamheid van een initiële behandeling met intraveneuze immunoglobulines (Ig i.v.) alleen of in combinatie met methylprednisolon bij 111 kinderen (52% meisjes, mediane leeftijd: 8,6 jaar; interkwartielafstand: 4,7-12,1) met een bewezen MIS-C (definitie van de Wereldgezondheidsorganisatie). Het primaire eindpunt was een mislukking van de behandeling gedefinieerd als blijvende koorts 2 dagen na het starten van de eerste behandeling of heropflakking van de koorts binnen 7 dagen. Secundaire eindpunten waren een tweedelijns therapie, hemodynamische ondersteuning, acute linkerventrikeldisfunctie na de eerstelijns therapie en de duur van het verblijf op de pediatrie afdeling. Bij de hoofdanalyse werden de kinderen die enkel Ig i.v. kregen, vergeleken met de kinderen met een vergelijkbare propensity score die Ig i.v. + methylprednisolon kregen. Vijf kinderen hebben de onderzochte behandelingen niet gekregen. Drie (9%) van de 34 kinderen die Ig i.v. + methylprednisolon kregen, en 37 (51%) van de 72 kinderen die enkel Ig i.v. kregen, hebben niet op de behandeling gereageerd.

In vergelijking met een behandeling met Ig i.v. alleen correleerde de combinatietherapie met:

- een lager risico op mislukken van de behandeling (absoluut verschil: -0,28 [95%-BI: -0,48 tot -0,08]; *odds ratio* [OR] = 0,25 [95%-BI: 0,09 tot 0,70]; $p = 0,008$);
- minder gebruik van een tweedelijns therapie (absoluut verschil: -0,22 [95%-BI: -0,40 tot -0,04]; OR = 0,19 [95%-BI: 0,06 tot 0,61]; $p = 0,004$);
- minder behoefte aan hemodynamische ondersteuning (absoluut verschil: 0,17 [95%-BI: -0,34 tot -0,004]; OR = 0,21 [95%-BI: 0,06 tot 0,76]);
- minder acute linkerventrikeldisfunctie na de eerstelijns therapie (absoluut verschil: -0,18 [95%-BI: -0,35 tot -0,01]; OR = 0,20 [95%-BI: 0,06 tot 0,66]);
- een korter verblijf op de pediatrie intensive care (mediaan 4 versus 6 dagen; absoluut verschil: -2,4 [95%-BI: -4,0 tot -0,7]).

Bij kinderen met MIS-C correleerde een eerstelijns therapie met Ig i.v. + methylprednisolon dus met een beter verloop van de koorts dan een eerstelijns therapie met enkel Ig. De onderzoekers onderstrepen dat voorzichtigheid geboden is bij de interpretatie van de resultaten, aangezien het een observatiestudie betreft.

Ouldali N, Toubiana J, Denise Antona D, et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA* 2021;325:855-64.

RISDIPLAM: VEELBELOVENDE OPTIE BIJ DE BEHANDELING VAN SPINALE SPIERATROFIE TYPE 1


Spinale spieratrofie type 1 is een zeldzame progressieve neuromusculaire aandoening bij zuigelingen die wordt gekenmerkt door spierzwakte, niet kunnen blijven zitten zonder steun, ademhalingsinsufficiëntie en een beperkte levensverwachting, vaak minder dan 2 jaar. De ziekte wordt veroorzaakt door een *loss of function*-mutatie van het SMN1-gen (*survival motor neuron*-eiwit), waardoor er onvoldoende functioneel SMN-eiwit wordt geproduceerd.

Dat eiwit wordt ook geproduceerd door het SMN2-gen, maar een vroege splicing bij de transcriptie van DNA in boodschapper-RNA mondt uit in de synthese van een afonctioneel SMN-eiwit. Risdiplam is een klein peroraal geneesmiddel dat die situatie corrigeert (wijziging

van de splicing van het preboodschapper-RNA van SMN2), waardoor de hoeveelheid functioneel SMN-eiwit stijgt.

De FIREFISH-werkgroep, waar onze landgenoten Nicolas Deconinck en Laurent Servais aan hebben



 meegewerkt, rapporteert de resultaten van deel 1 van een open fase II/III-studie uitgevoerd bij zuigelingen van 1-7 maanden. De primaire eindpunten waren de veiligheid, de farmacokinetiek, de farmacodynamiek (met inbegrip van de serumspiegels van SMN-eiwit) en de keuze van de dosering van risdiplam voor deel 2 van de studie. Bij een explorerende analyse werd onderzocht of de zuigelingen gedurende minstens 5 seconden konden blijven zitten zonder steun. In totaal ging het om 21 zuigelingen, van wie er 4 een lage dosering kregen (uiteindelijke dosering na 12 maanden 0,08mg/kg/d), en 17 een hoge dosering (uiteindelijke dosering na 12 maanden 0,2mg/kg/d).

De mediane initiële bloedspiegels van het SMN-eiwit waren 1,31ng/ml met de lage dosering en 2,54ng/ml met de hoge dosering. Na 12 maanden waren de mediane spiegels

gestegen tot respectievelijk 3,05ng/ml en 5,66ng/ml, dus een mediane stijging met respectievelijk factor 3,0 en 1,9.

Ernstige bijwerkingen waren pneumonie, luchtweginfectie en acute ademhalingsinsufficiëntie. Op het ogenblik van de publicatie waren vier zuigelingen gestorven door respiratoire complicaties. Bij een explorerende analyse konden 7 zuigelingen die de hoge dosering kregen, gedurende minstens 5 seconden blijven zitten zonder hulp, tegen geen enkele van de zuigelingen die de lage dosering kregen.

Volgens die studie verhoogt risdiplam per os bij zuigelingen met spinale spieratrofie type 1 de expressie van functioneel SMN-eiwit in het bloed. Voor deel 2 van de studie is dan ook de hoogste dosering van risdiplam (0,2mg/kg/d) gekozen.

Baranello G, Darras BT, Day JW, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2021;384:915-23.

ADVOCATE: EVALUATIE VAN DE WERKZAAMHEID VAN AVACOPAN, EEN C5A-ANTAGONIST, BIJ ANCA-POSITIEVE VASCULITIS

Avacopan is een oraal geneesmiddel voor de behandeling van ANCA-positieve vasculitis (ANCA = antistoffen tegen het cytoplasma van neutrofiële cellen), systemische auto-immuunziekten die worden gekenmerkt door een ongepaste activering van het complementsysteem, met daardoor een ontsteking vooral van de kleine bloedvaatjes als gevolg van een hyperactiviteit van de neutrofiële granulocyten.

C5a is een belangrijk signalisatie-eiwit van het complementsysteem. De immuuncellen en cellen die de bloedvaten bekleden, bevatten receptoren voor C5a. Binding van C5a aan die receptoren rekruteert neutrofiële cellen, en aangezien de hyperactief zijn, veroorzaakt dat letsels. Avacopan bindt zich aan C5a, waardoor C5a zich niet meer kan binden aan zijn receptor. Daardoor verminderen de toevoer van ontstekingscellen, de ontsteking en de vaatletsels.

Die hypothese is getoetst in de ADVOCATE-studie, een gecontroleerde fase III-studie die werd uitgevoerd bij 331 patiënten met ANCA-positieve vasculitis. De patiënten werden in een 1-1-verhouding gerandomiseerd naar avacopan per os in een dosering van 30mg 2x/d (n = 166) of prednison in een regressieve dosering (n = 165) boven op de standaardbehandeling (cyclofosfamide/azathioprine of rituximab) gedurende 52 weken. Het primaire eindpunt was remissie na 26 weken (gedefinieerd als een BVAS (BVAS = *Birmingham vasculitis activity score*) van 0, zonder gebruik van corticosteroiden tijdens de laatste 4 weken. Het tweede primaire eindpunt was een aanhoudende remissie gedefinieerd als een remissie na week 26

en week 52. De twee eindpunten werden getest op non-inferioriteit en superioriteit. De initiële gemiddelde BVAS was 16 in beide groepen.

Het percentage remissie na 26 weken (het primaire eindpunt) was 72,3% in de avacopangroep en 70,1% in de prednisongroep, dus non-inferioriteit ($p < 0,001$), maar geen superioriteit ($p = 0,24$). Het percentage lange remissie die aanhield na 52 weken (tweede primair eindpunt) bedroeg respectievelijk 65,7% en 54,9%, dus zowel non-inferioriteit ($p < 0,001$) als superioriteit ($p = 0,007$). De patiënten van de avacopangroep vertoonden ook minder toxiciteit van corticosteroiden, een significante verbetering van de nierfunctie in geval van nierlijden en een betere aan de gezondheid gerelateerde levenskwaliteit.

Ernstige bijwerkingen (verergering van vasculitis niet meegeteld) zijn opgetreden bij 37% van de patiënten van de avacopangroep en bij 39% van de patiënten van de prednisongroep.

Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2021;384:599-609.

EEN PERIFERE PLAATSELIJKE ENZYMATISCHE INTERVENTIE IS ESSENTIEEL VOOR DE ONTSTEKINGSREMMENDE WERKING VAN CORTICOSTEROÏDEN

Het enzym 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) is belangrijk bij het metabolisme en de activering van endogene corticosteroiden. Het is echter nog niet duidelijk of dat enzym ook belangrijk is voor de werking van corticosteroiden die voor therapeutische doeleinden toegediend worden.

Krachtige ontstekingsremmende corticosteroiden zoals prednisolon worden in het lichaam snel gemetaboliseerd, zodat zowel de actieve vorm (prednisolon) als de inactieve vorm (prednison) tegelijkertijd in het bloed voorkomt. 11 β -HSD1 wordt sterk tot expressie gebracht op ontstekingsplaatsen en kan dan inactieve vormen van corticosteroiden zoals prednison activeren.

Tegen die achtergrond heeft een groep uit het Verenigd Koninkrijk onderzocht in welke mate 11 β -HSD1 bijdraagt tot de ontstekingsremmende eigenschappen van exogeen toegediend corticosteron in therapeutische dosering bij 11 β -HSD1-knock-out-muizen met een experimentele polyarthritis (transgene deletie van alle cellen of gericht op myeloïde stamcellen of mesenchymale stromale stamcellen). De vorsers hebben de ziekteactiviteit, de gewrichtsontsteking (dagelijkse klinische evaluatie), de gewrichtsdestructie en de intensiteit van de plaatselijke en de systemische ontsteking geëvalueerd (periodiek geëvalueerd met een laboratoriumonderzoek, histologie en beeldvorming).

Een totale transgene deletie (waardoor er helemaal geen 11 β -HSD1 meer tot expressie wordt gebracht) veroorzaakte

bij de dieren die corticosteron kregen een sterke corticosteroïde resistentie (persisterende synovitis, gewrichtsdestructie en infiltratie met leukocyten). Dat was gedeeltelijk ook het geval bij deletie van 11 β -HSD1 in de myeloïde cellen, maar niet bij deletie van stromale stamcellen. Dat wijst erop (wat overigens door aanvullende experimenten is bevestigd) dat een persisterende expressie van 11 β -HSD1 (en dus metabole activering van corticosteron) in een van de twee celpopulaties invloed kan hebben op de andere populatie via paracrine weg,

Die bevindingen wijzen dus op een heel nieuwe component bij de therapeutische werking van corticosteroiden: door hun snelle systemische metabolisatie zijn hun therapeutische ontstekingsremmende effecten volledig toe te schrijven aan een versterking en perifere heractivering van 11 β -HSD1 op ontstekingsplaatsen. Deze studie geeft dus een nieuw inzicht in de ontstekingsremmende eigenschappen van corticosteroiden, die preferentieel blijken in te werken op ontstekingsplaatsen.

Fenton C, Martin C, Jones R, et al. Local steroid activation is a critical mediator of the anti-inflammatory actions of therapeutic glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2021;80:250-60.

GEWICHTSCONTROLE EN BESTRIJDEN VAN OBESITAS: DE BELOFTEN VAN SEMAGLUTIDE

Twee gerandomiseerde, gecontroleerde fase III-studies van het STEP-programma (*Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity*) hebben het effect van semaglutide, een GLP-1-analoog, in aanvulling op niet-farmacologische maatregelen onderzocht bij het controleren van het gewicht en het bestrijden van obesitas.


STEP 1 werd uitgevoerd bij bijna 2.000 zwaarlijvige volwassenen (gemiddeld gewicht: 105kg; gemiddelde *body mass index* [BMI]: 38kg/m²) zonder diabetes, die in een 2-1-verhouding werden gerandomiseerd naar semaglutide 0,25mg s.c. 1x/week (dosering die over 4 maanden werd verhoogd naar een dosering van hoogstens 2,4mg als die werd verdragen) of placebo s.c.

Na 68 weken waren de twee primaire eindpunten beter met semaglutide:

- gemiddelde gewichtsdaaling 14,9% versus 2,4%, een geraamd verschil van 12,4% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 11,5-13,4; $p < 0,001$);
- vermagering $\geq 5\%$ bij respectievelijk 86,4% en 31,5% van de patiënten ($p < 0,001$).

Het aantal proefpersonen dat $\geq 10\%$ en $\geq 15\%$ was vermagerd, was ook significant hoger in de semaglutidegroep: respectievelijk 69,1% vs. 12,0% en 50,5% versus 4,9% (p telkens $< 0,001$).



 Gastro-intestinale bijwerkingen waren significant frequenter met semaglutide (74,2% versus 47,9%), waren meestal van voorbijgaande aard en licht tot matig ernstig. Het aantal patiënten dat de behandeling heeft stopgezet wegens gastro-intestinale bijwerkingen was respectievelijk 4,5% en 0,8%.

STEP 2 werd uitgevoerd bij 1.200 type 2-diabetespatiënten met overgewicht of obesitas (gemiddeld gewicht: 100kg, gemiddelde BMI: 36kg/m²) (gemiddeld HbA1c: 8,1%). De patiënten werden gerandomiseerd naar semaglutide 2,4mg, semaglutide 1,0mg (dosering goedgekeurd voor de behandeling van diabetes) of een placebo 1x/week subcutaan. De eindpunten waren dezelfde als in de STEP 1-studie.

Na 68 weken bedroeg de gemiddelde gewichtsdeling 9,6% met semaglutide 2,4mg en 3,4% met placebo, dus een geraamd verschil van 6,2% (95%-BI: 5,2-7,3; p < 0,0001). Het aantal patiënten dat $\geq 5\%$ was vermagerd, bedroeg respectievelijk 68,4% en 28,5% (p < 0,0001). Met semaglutide 1,0mg was het gewicht gedaald met gemiddeld 7,0%.

Opnieuw waren gastro-intestinale bijwerkingen significant frequenter met semaglutide (2,4mg: 63,5%; 1,0mg: 57,5%) dan met placebo (34,3%). Het aantal patiënten dat de behandeling heeft stopgezet wegens gastro-intestinale bijwerkingen was respectievelijk 4,2%, 3,5% en 1,0%.

Tot besluit: mensen die te veel wegen of zwaarlijvig zijn, vermageren statistisch en klinisch significant meer met semaglutide 2,4mg dan met placebo, ongeacht of ze al dan niet type 2-diabetes hebben. Semaglutide zou dus een nieuw middel kunnen zijn in de strijd tegen overgewicht/obesitas. De veiligheid op lange termijn moet echter nog worden onderzocht.

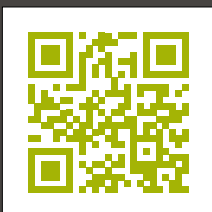
Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989-1002.

Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:971-84.

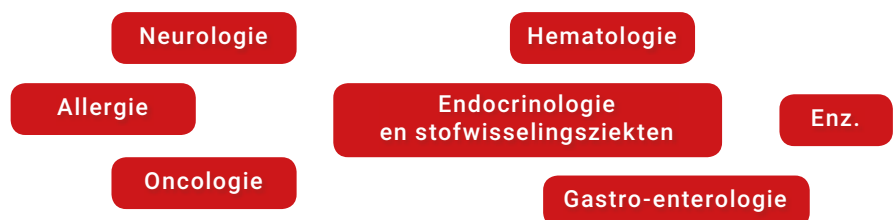
BrainTop
MEDICAL E-LEARNING

Onafhankelijk
e-learning
platform

www.braintop.be



Opleidingen... ...of accreditatiepunten nodig?



Registreer u NU bij **BrainTop**,
uw referentie **e-learning** platform in België,
en ontdek **de volledige catalogus**

SPORTDEELNAME EN FYSIEKE ACTIVITEIT VOOR EN NA EEN KNIETPROTHESE

Marco Konings¹ en Kurt Claeys^{1,2}

1. Departement Revalidatiewetenschappen, KU Leuven Campus Brugge, Brugge

2. Departement Revalidatiewetenschappen, KU Leuven, Heverlee

Regelmatige lichaamsbeweging is essentieel voor gezond ouder worden en biedt veel gezondheidsvoordelen, waaronder gunstige effecten op het hart- en vaatstelsel, de spierkracht, de coördinatie, het algemene welzijn en een verminderd sterfterisico in het algemeen. Bovendien heeft deelname van sportactiviteiten een grote sociale functie en raken patiënten door te sporten ook weer meer vertrouwd met hun lichaam. In dit perspectief is het van belang om meer inzicht te krijgen in het effect van het plaatsen van een knieprothese op sportdeelname en fysieke activiteit, zeker gezien de sterke toename van het aantal knieprotheseprocedures vooral bij relatief jongere en actievere mensen. Ondanks een daaropvolgende duidelijke daling van de deelname aan hoge-impactsport, blijkt het plaatsen van een knieprothese een effectieve behandeling te zijn in relatie tot sportdeelname en fysieke activiteit. Het is mogelijk om na zowel UKP als TKP terug te keren naar een niveau van sportactiviteit vergelijkbaar met dat voor het begin van de beperkende symptomen. Sterker, patiënten die tot kort voor de operatie aan sportactiviteiten bleven deelnemen, lijken na de operatie zelfs actiever te zijn in lage- en middelhoge-impactsporten dan voor het begin van de beperkende symptomen. Daarentegen lijken de meeste patiënten die vóór de operatie zijn gestopt met sporten, hun sportactiviteiten na de operatie ook niet meer te hervatten. Dit toont nogmaals aan dat wanneer eenmaal een verandering in gedrag (bv. stoppen met sportactiviteiten) heeft plaatsgevonden bij een patiënt, dit zeer lastig omkeerbaar is, zelfs wanneer de primaire oorzaak van de gedragsverandering (bv. pijn) wordt weggenomen. De ontwikkeling van strategieën gericht op patiënten in staat te stellen en te motiveren om ook in de aanloop naar de operatie aan (lage-impact-) sportactiviteiten te blijven deelnemen, is dan ook van groot belang om zo de voordelen van een kunstgewricht ten volle te benutten.

HET BELANG VAN EEN ACTIEVE LEVENSTIJL VOOR EN NA EEN KNIETPROTHESE

Als lichaamsbeweging een pil zou zijn, zou die aan iedereen over de hele wereld voorgeschreven worden. Er is een brede consensus dat regelmatige lichaamsbeweging essentieel is voor gezond ouder worden en veel gezondheidsvoordelen biedt, waaronder gunstige effecten op het hart- en vaatstelsel, de spierkracht, de coördinatie, het evenwicht, het algemene welzijn en een verminderd sterfterisico in het algemeen (1, 2). Bovendien heeft deelname aan sportactiviteiten een grote sociale functie en raken patiënten door weer te sporten ook weer meer vertrouwd met hun lichaam. Dit laatste is van groot belang omdat (val)angst een belangrijke barrière is voor veel patiënten na een knieervangende operatie (3). Er lijkt dus heel wat winst te behalen als mensen voor en na implantatie van een knieprothese kunnen profiteren van de gunstige effecten van fysieke activiteit. Hier komt bovenop dat de laatste jaren het aantal knieprotheseprocedures in westerse landen (en ook in België) sterk is toegenomen en sterk zal blijven stijgen, vooral bij relatief jongere en actievere mensen (4). Deze trend leidt tot hogere verwachtingen en wensen van de patiënten zelf met betrekking tot hun deelname aan verschillende sportactiviteiten na hun knieprothese (5, 6).

Maar welk type lichaamsbeweging en fysieke activiteit moeten er bij patiënten met knieartrose dan idealiter voorgeschreven worden in de verschillende stadia voor en na de chirurgische ingreep? De aanbevelingen met betrekking tot deelname aan een bepaalde sportactiviteiten na het plaatsen van een knieprothese zijn momenteel nog vaak gebaseerd op adviezen van deskundigen eerder gestuurd vanuit een buikgevoel dan vanuit wetenschappelijke onderbouwing (1, 5-7). Zo werd het deelnemen aan sportactiviteiten met een knieprothese tot vrij recent vaak afgeraden, omdat dit mogelijk zou kunnen leiden tot snellere slijtage van de prothese, het loskomen van de prothese en/of hogere revisiepercentages (1, 2, 6). Alhoewel we uiteraard rekening moeten houden met de mogelijk negatieve langetermijneffecten van deelname aan sportactiviteiten voor deze groep, is het wetenschappelijke bewijs voor bovengenoemde nadelen vrij beperkt (8).

Sterker nog, patiënten die na een operatie aan sport doen, blijken over het algemeen significant betere postoperatieve kniescores en lagere BMI-scores te hebben in vergelijking met inactieve patiënten, alhoewel er grote variatie is (9-13). Zeker die lage BMI is cruciaal, aangezien dit ook in verband gebracht wordt met het revisierisico. Pietschmann en collega's (9) vonden zelfs dat actieve knieprothesepatiënten over het algemeen minder pijn hebben na een operatie, hoewel andere studies een dergelijke relatie tussen de mate van pijnverlichting en het aantal sportactiviteiten

niet hebben gerapporteerd (14,15). En wellicht het belangrijkste, patiënten die na een knieoperatie aan sport doen, zijn over het algemeen tevredener met de uitkomst van de operatie (9, 10, 15-17).

Als eerste stap om te komen tot wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen voor sportdeelname voor en na zowel totale knieprothese (TKP) als unicondylaire knieprothese (UKP), hebben wij in de beschikbare wetenschappelijke literatuur gekeken naar de sportdeelname en de mate van fysieke activiteit van patiënten op drie verschillende momenten:

- voor het begin van de beperkende symptomen;
- minder dan een 1 jaar voorafgaand aan de knieprothese-operatie;
- vanaf 1 jaar na afloop van de knieprothese-operatie.

Deze tijdspanne van een jaar na afloop van de knieprothese-operatie is gekozen omdat over het algemeen het grootste deel van de kniefunctie na een jaar na de operatie weer hersteld zal zijn (18).

HOE DE SPORTDEELNAME EN DE MATE VAN FYSIEKE ACTIVITEIT VAN PATIËNTEN TE EVALUEREN?

De wetenschappelijke databases van PubMed, Embase en SPORTDiscus werden doorzocht naar relevante literatuur over fysieke activiteit en sportdeelname voor en na knieprothesechirurgie, gepubliceerd in de periode 2000-2019. Deze zoektocht leverde initieel 867 studies op, die vervolgens werden gescreend op basis van een aantal inclusiecriteria. Deze inclusiecriteria waren knieartrosepatiënten die een TKP en/of UKP ondergingen en die van plan waren om na de operatie een sportactiviteit te starten of te hervatten. Verder werden alleen originele onderzoekstudies (d.w.z. geen samenvattingen van conferenties, review papers, redactionele artikelen, etc.), en enkel in het Engels gepubliceerde studies overwogen voor inclusie. Tot slot dienden studies ten minste één preoperatieve en één postoperatieve meting (≥ 1 jaar na de operatie) van een relevante uitkomstvariabele te bevatten.

Een relevante uitkomstvariabele betekent in dit geval dat in de studie ofwel de sportdeelname van de patiënten werd gerapporteerd, ofwel de mate van fysieke activiteit. De mate van fysieke activiteit kan worden gemeten via de *University of California Los Angeles (UCLA)*-schaal. De UCLA-schaal is een eenvoudige schaal van 1 tot 10, waar de patiënt zijn of haar zelf gerapporteerde activiteitsniveau aangeeft, met 1 gedefinieerd als "geen fysieke activiteit, afhankelijk van anderen" en 10 gedefinieerd als "regelmatige deelname aan impactsporten".

De sportdeelname van de patiënten aan verschillende sportactiviteiten is gemeten door middel van vragenlijsten

Tabel 1. Overzichten van sportactiviteiten op basis van impactniveau op het kniegewricht.

Mate van impact	Sportactiviteit
Lage impact	Zwemmen, fietsen, wandelen, golf, aqua-aerobics, vissen, gateball, croquet, jeu de boules, schietsport
Middelhoge impact	Hiking, nordic walking, fitness/aerobics, bowling, cross-country skiing, badminton, tafeltennis, roeien, paardrijden
Hoge impact	Skiën, snowboarden, dansen, hardlopen, joggen, gymnastiek, tennis, squash, balsporten, bergbeklimmen, schaatsen, ijshockey, boksen

waarin de patiënten worden gevraagd aan te geven aan welke sportactiviteiten ze momenteel deelnemen of hebben deelgenomen op een bepaald tijdstip in het verleden. De verschillende sportactiviteiten worden hier gecategoriseerd in activiteiten met een lage, middelhoge of hoge impact op het kniegewricht (6). Zwemmen en fietsen zijn bijvoorbeeld lage-impact-sportactiviteiten, terwijl skiën en hardlopen hoge-impact-sportactiviteiten zijn. In **tabel 1** vindt u een vollediger overzicht van de verschillende sporten per impactniveau.

De gegevens over de sportdeelname werden geëvalueerd zowel voor het aantal sporten per deelnemer (incl. deelnemers die aan geen enkele sportactiviteit meer deelnamen) als voor het aantal sporten per actieve deelnemer. Hierbij is een actieve deelnemer gedefinieerd als elke persoon die op dat specifieke moment in tijd actief was in een of meer sportactiviteiten. Deze aanvullende analyse van het aantal sporten per actieve deelnemer is gedaan om een beter antwoord te krijgen op de vraag of mogelijke effecten van de deelname aan sportactiviteiten een gevolg zijn van het feit dat actieve patiënten aan meer of minder sportactiviteiten gaan deelnemen, of dat inactieve patiënten starten met enige sportactiviteit, of dat actieve patiënten volledig stoppen met deelname aan enige sportactiviteit.

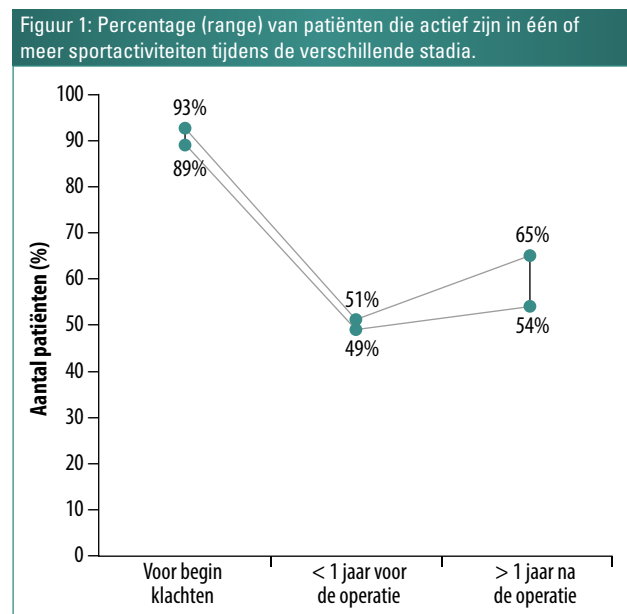
Uiteindelijk resulteerden de bovengenoemde stappen in 19 studies voor deze systematische review, bestaande uit gegevens van in totaal 4.074 patiënten (9-17, 19-28). Twaalf studies rapporteerden hierbij gegevens over de mate van fysieke activiteit voor en na de operatie (2.899 patiënten) (11, 14-17, 19-21, 23, 24, 26, 27), terwijl 15 studies gegevens rapporteerden over de sportdeelname (2.007 patiënten) (9-13, 15, 17, 21-28).

WELKE ACTIVITEITEN VOEREN MENSEN UIT IN DE VERSCHILLENDE STADIA VOOR EN NA EEN KNIETPROTHESE?

De populairste sporten na knieprothesechirurgie zijn zwemmen, fietsen, wandelen en nordic walking (9-13, 15, 17, 21-28), terwijl de deelname aan activiteiten met een hoge impact op die knie zoals balsporten, hardlopen/joggen en skiën sterk afnemen in vergelijking met voor het optreden van de beperkende symptomen. Opvallend

is verder een sterke toename in de deelname aan (aqua-) aerobics en fitness een jaar na de ingreep. Tijdens deze activiteiten is het wel aanbevolen om de nadruk te leggen op een hoog aantal herhalingen met minimale weerstand (7). Deelname aan hoge-impact-sport neemt wel duidelijk af na de operatie ten opzichte van de periode voor de hinderende klachten door knieartrose. Deelname aan dit soort activiteiten wordt doorgaans ook sterk ontmoedigd voor deze patiëntengroep. Desalniettemin lijkt het ook niet onmogelijk om hoge-impactactiviteiten te blijven beoefenen met een kunstgewricht in de knie, alhoewel hierbij een gezond gevoel van voorzichtigheid in gedachten moet worden gehouden. Zo is het bijvoorbeeld belangrijk voor de veiligheid en bescherming van het gewricht dat de spierkracht en de coördinatie van de quadriceps en de hamstringspieren eerst voldoende zijn hersteld van de operatieve ingreep (6) vooraleer te beginnen met (lage-impact-)sportactiviteiten. Nadien kan dan progressief opgebouwd worden naar de medium- en mogelijk hoge-impactactiviteiten.

Zoals te verwachten neemt de sportdeelname sterk af vanaf de aanvang van de beperkende symptomen tot aan de operatie (**Figuur 1**). Zowel bij patiënten met een UKP als een TKP verbeterde de sportdeelname en het mate van fysieke activiteit ten opzichte van het jaar voor de operatie, waarbij de mate van fysieke activiteit uiteindelijk zelfs



Tabel 2: De verandering (in %) van het aantal sportactiviteiten waaraan een actieve patiënt deelneemt meer dan één jaar na de operatie vergeleken met de andere stadia.

	Voor de beperkende symptomen	< 1 jaar voor de operatie
Totaal aantal sportactiviteiten	-7%	+17%
Sportactiviteiten met lage impact	+20%	+15%
Sportactiviteiten met middelhoge impact	+7%	+32%
Sportactiviteiten met hoge impact	-52%	+5%

kan terugkeren naar een vergelijkbaar niveau als voor de aanvang van de beperkende symptomen (11, 14-17, 19-21, 23, 24, 26, 27). Sterker, patiënten die tot kort voor de operatie aan sportactiviteiten bleven deelnemen, lijken na de operatie zelfs actiever te zijn in sporten van lage en middelhoge impact dan voor het begin van de beperkende symptomen (**Tabel 2**). Daarentegen lijken de meeste patiënten die vóór de operatie zijn gestopt met sporten, hun sportactiviteiten na de operatie ook niet meer te hervatten, met name vooral de mensen met een TKP.

Op het vlak van sportdeelname en verbetering van de mate van fysieke activiteit na de operatie blijkt een UKP tot betere resultaten te leiden dan een TKP. Men kan zich echter afvragen of een eerlijke vergelijking kan worden gemaakt tussen beide types artroplastie met betrekking tot sportdeelname en mate van fysieke activiteit. Jongere patiënten die al voor de operatie gemotiveerder zijn en/of hogere verwachtingen hebben ten aanzien van verdere deelname aan sportactiviteiten na knieprothesechirurgie hebben namelijk een grotere kans om een UKP ingeplant te krijgen. Daardoor zou het verschil tussen patiënten met een UKP en TKP ook het gevolg kunnen zijn van verschillen in motivatie en verwachtingsniveau reeds vóór de operatie, en niet zozeer van de gebruikte chirurgische ingreep zelf. Deze veronderstelling wordt ondersteund door onze bevindingen dat patiënten met een TKP die actief bleven tot de periode binnen een jaar voor de operatie een vergelijkbaar patroon vertoonden met UKP-patiënten wat betreft de deelname aan sport na de operatie.

Bij de interpretatie van de uitkomsten van deze systematische review moet ook wel rekening worden gehouden met een aantal methodologische factoren. Veel vragenlijsten over sportdeelname zijn bijvoorbeeld afhankelijk van het vermogen van een patiënt om hun sportactiviteiten te beschrijven enkele jaren voordat het onderzoek werd uitgevoerd. Bovendien werden veel studies geconfronteerd met een verlies in het aantal deelnemende patiënten over de tijd van meer dan 5%. Er is een aannemelijke kans dat de deelnemers die uitvallen in een studie in verhouding ook minder tevreden zijn over de resultaten van de chirurgische ingrepen. Dit zou kunnen leiden tot een lichte onderschatting van de negatieve uitkomsten voor wat betreft sportdeelname bij patiënten met een UKP of TKP.

WELKE BARRIÈRES WEERHOUDEN MENSEN ERVAN FYSIEK ACTIEVER TE WORDEN IN DE VERSCHILLENDE STADIA VOOR EN NA EEN KNIETPROTHESE?

Het is bekend dat er complexe factoren zijn die een invloed hebben op de deelname aan fysieke activiteit voor en na een knieoperatie, zoals de kniefunctie, persoonlijke barrières en overtuigingen, motivatie, zelfredzaamheid, sociale steun en vergrijzing (29). Voorafgaand aan de operatie meldde het merendeel van de patiënten pijn of een lichamelijke beperking als gevolg van hun knieartrose (bijv. bewegingsverlies, stijfheid, zwelling, onvermogen om lang te blijven staan, krachtverlies, vermoeidheid) als belangrijkste belemmering voor deelname aan een sportactiviteit (21, 30). Pijn in de getroffen knie was daarnaast ook de belangrijkste oorzaak voor een verandering in de sportactiviteit voorafgaand aan de operatie (21).

Opvallend is dat de redenen om niet deel te nemen aan sportactiviteiten na de operatie vaker niet dan wel gerelateerd zijn aan de vervangen knie (9, 15, 17). De meest gemelde barrières voor deelname aan een sportactiviteit na UKP of TKP waren een gebrek aan motivatie, voorzorgsmaatregelen om de prothese te behouden, angst om de prothese te beschadigen, valangst, een medische aandoening als gevolg van comorbiditeit, en tot slot pas pijn of een fysieke beperking als gevolg van de getroffen knie (9, 15, 17, 28). Verder lijken mannen een grotere kans te hebben om postoperatief opnieuw te sporten dan vrouwen (14, 19, 22, 25, 26, 28). De reden achter dit genderverschil is nog wat onduidelijk. De postoperatieve sportactiviteiten en mate van fysieke activiteit lijken dus meer gerelateerd te zijn aan patiëntspecifieke factoren dan aan sociodemografische factoren, het type operatie, implantaat, draagvlakdiameter of de adviezen van de chirurg (14).

De meest voorkomende redenen om wél deel te nemen aan sportactiviteiten na de operatie zijn de motivatie van de patiënten om de symptomen of de resultaten van de operatie te verbeteren, en het persoonlijke belang dat ze hechten aan fysieke activiteit en/of een actieve levensstijl. Dit toont dat de educatie over het belang van een fysiek actieve levensstijl mogelijk van groot belang is voor het optimaliseren van het succes van een knieprothese. De fysiek

actieve mensen na de operatie meldden ook dat ze veel baat hadden bij het bewust monitoren en bewust bezig zijn met hun mate van fysieke activiteit, om ervoor te zorgen dat ze de hele dag door actief waren (9, 15, 17, 30).

CONCLUSIE

Ondanks een daaropvolgende duidelijke daling van deelname aan hoge-impact-sport, blijkt het plaatsnemen van een knieprothese een effectieve behandeling te zijn in relatie tot sportdeelname en mate van fysieke activiteit. Het is mogelijk om na zowel UKP als TKP terug te keren naar een niveau van sportactiviteit vergelijkbaar met dat voor het begin van de beperkende symptomen. Sterker, patiënten die tot kort voor de operatie aan sportactiviteiten

bleven deelnemen, lijken na de operatie zelfs actiever te zijn in sporten met lage en middelhoge impact dan voor het begin van de beperkende symptomen. Daarentegen lijken de meeste patiënten die vóór de operatie zijn gestopt met sporten, hun sportactiviteiten na de operatie ook niet meer te hervatten. Dit toont weer eens aan dat wanneer eenmaal een verandering in gedrag (bv. stoppen met sportactiviteiten) heeft plaatsgevonden, dit lastig omkeerbaar is, zelfs wanneer de primaire oorzaak van de verandering in gedrag (pijn) wordt weggenomen. De ontwikkeling van strategieën gericht om patiënten in staat te stellen en te motiveren om ook in de aanloop naar de operatie aan (lage-impact-)sportactiviteiten te blijven deelnemen, is dan ook van groot belang om de opportuniteiten van een kunstgewricht ten volle te benutten.

Referenties

- Golant A, Christoforou DC, Slover JD, Zuckerman JD. Athletic participation after hip and knee arthroplasty. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2010;68:76-83.
- Jones DL. A public health perspective on physical activity after total hip or knee arthroplasty for osteoarthritis. *Phys Sportsmed* 2011;39:70-9.
- De Vroey H, Claeys K, Shariatmadar K, et al. High levels of kinesiophobia at discharge from the hospital may negatively affect the short-term functional outcome of patients who have undergone knee replacement surgery. *J Clin Med* 2020;9(3):738.
- Arirachakaran A, Choowit P, Putananon C, Muangsiri S, Kongtharvonskul J. Is unicompartmental knee arthroplasty (UKA) superior to total knee arthroplasty (TKA)? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol* 2015;25:799-806.
- Jassim SS, Douglas SL, Haddad FS. Athletic activity after lower limb arthroplasty: a systematic review of current evidence. *Bone Jt J* 2014;96-B:923-7.
- Healy WL, Sharma S, Schwartz B, Iorio R. Athletic activity after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:2245-52.
- Dagneaux L, Bourlez J, Degeorge B, Canovas F. Return to sport after total or unicompartmental knee arthroplasty. *EFORT Open Rev* 2017;2:496-501.
- Jones DL, Cauley JA, Kriska AM, et al. Physical activity and risk of revision total knee arthroplasty in individuals with knee osteoarthritis: a matched case-control study. *J Rheumatol* 2004;31:1384-90.
- Pietschmann MF, Wohlleb L, Weber P, et al. Sports activities after medial unicompartmental knee arthroplasty Oxford III-what can we expect? *Int Orthop* 2013;37:31-7.
- Naal FD, Fischer M, Preuss A, et al. Return to sports and recreational activity after unicompartmental knee arthroplasty. *Am J Sports Med* 2007;35:1688-95.
- Fisher N, Agarwal M, Reuben SF, Johnson DS, Turner PG. Sporting and physical activity following Oxford medial unicompartmental knee arthroplasty. *Knee* 2006;13:296-300.
- Mayr HO, Reinhold M, Bernstein A, Suedkamp NP, Stoeckl A. Sports activity following total knee arthroplasty in patients older than 60 years. *J Arthroplasty* 2015;30:46-9.
- Vielgut I, Leitner L, Kastner N, Radl R, Leithner A, Sadoghi P. Sports activity after low-contact-stress total knee arthroplasty - A long term follow-up study. *Sci Rep* 2016;6:24630.
- Williams DH, Greidanus NV, Masri BA, Duncan CP, Garbus DS. Predictors of participation in sports after hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop* 2012;470:555-61.
- Chang MJ, Kim SH, Kang YG, Chang CB, Kim TK. Activity levels and participation in physical activities by Korean patients following total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:240.
- Ponzo DY, Chiu Y-F, Salvatore A, Lee Y-Y, Lyman S, Windsor RE. An analysis of the influence of physical activity level on total knee arthroplasty expectations, satisfaction, and outcomes: increased revision in active patients at five to ten years. *J Bone Joint Surg Am* 2018;100:1539-48.
- Walker T, Gotterbarm T, Bruckner T, Merle C, Streit MR. Return to sports, recreational activity and patient-reported outcomes after lateral unicompartmental knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA* 2015;23:3281-7.
- Brandes M, Ringling M, Winter C, Hillmann A, Rosenbaum D. Changes in physical activity and health-related quality of life during the first year after total knee arthroplasty. *Arthritis Care Res* 2011;63:328-34.
- Scott CEH, Turnbull GS, Powell-Bowns MFR, MacDonald DJ, Breusch SJ. Activity levels and return to work after revision total hip and knee arthroplasty in patients under 65 years of age. *Bone Jt J* 2018;100-B:1043-53.
- Scott CEH, Turnbull GS, MacDonald D, Breusch SJ. Activity levels and return to work following total knee arthroplasty in patients under 65 years of age. *Bone Jt J* 2017;99-B:1037-46.
- Panzram B, Bertlich I, Reiner T, Walker T, Hagmann S, Gotterbarm T. Cementless unicompartmental knee replacement allows early return to normal activity. *BMC Musculoskelet Disord* 2018;19:18.
- Chatterji U, Ashworth MJ, Lewis PL, Dobson PJ. Effect of total knee arthroplasty on recreational and sporting activity. *ANZ J Surg* 2005;75:405-8.
- Canetti R, Batailler C, Bankhead C, Neyret P, Servien E, Lustig S. Faster return to sport after robotic-assisted lateral unicompartmental knee arthroplasty: a comparative study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2018;138:1765-71.
- Walker T, Streit J, Gotterbarm T, Bruckner T, Merle C, Streit MR. Sports, physical activity and patient-reported outcomes after medial unicompartmental knee arthroplasty in young patients. *J Arthroplasty* 2015;30:1911-6.
- Hepperger C, Gföller P, Abermann E, et al. Sports activity is maintained or increased following total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA* 2018;26:1515-23.
- Jahnke A, Mende JK, Maier GS, et al. Sports activities before and after medial unicompartmental knee arthroplasty using the new Heidelberg Sports Activity Score. *Int Orthop* 2015;39:449-54.
- Ho JC, Stitzlein RN, Green CJ, Stoner T, Froimson MI. Return to sports activity following UKA and TKA. *J Knee Surg* 2016;29:254-9.
- Huch K, Müller K a. C, Stürmer T, Brenner H, Puhl W, Günther K-P. Sports activities 5 years after total knee or hip arthroplasty: the Ulm Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1715-20.
- Barber-Westin SD, Noyes FR. Aerobic physical fitness and recreational sports participation after total knee arthroplasty. *Sports Health* 2016;8:553-60.
- Pellegrini CA, Ledford G, Chang RW, Cameron KA. Understanding barriers and facilitators to healthy eating and physical activity from patients either before and after knee arthroplasty. *Disabil Rehabil* 2018;40:2004-10.

HIELPIJN BIJ EEN TRIATLONATLEET: DENK VERDER DAN EEN ACHILLESPEESTENDINOPATHIE



Kelly Di Dier¹, Adelard De Backer¹, Filip Vanhoenacker²⁻⁴

1. Dienst Radiologie, AZ Sint-Lucas, Gent
2. Dienst Radiologie, AZ Sint-Maarten, Mechelen
3. Dienst Radiologie, UZ Gent
4. Dienst Radiologie, UZ Antwerpen

In deze bijdrage besteden we aandacht aan de stressfractuur, meer specifiek aan een vermoeidheidsfractuur van het os calcaneus bij een triatlonatleet die zich presenteert met hielpijn. De atleet was genoodzaakt zijn fysieke inspanningen deels te staken gedurende de covid-lockdown. Twee maanden later besluit hij zijn loopactiviteit terug te hervatten en op te drijven. De man warmt slecht op en loopt tevens op versleten schoeisel, wat bijkomende risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van een vermoeidheidsfractuur. Het klinisch vermoeden wordt bevestigd door beeldvorming.

KLINISCHE GESCHIEDENIS

Een 57-jarige fervente, recreatieve triatlonatleet last noodgedwongen een gedeeltelijke stop in van zijn sportactiviteiten tijdens de covid-lockdown in maart 2020. Tien weken later besluit hij de loopactiviteit te hervatten en te intensifiëren, terwijl de andere disciplines (i.e. fietsen en zwemmen) voorlopig niet aan bod komen. De intensivering komt overeen met een verdrievoudiging van zijn loopactiviteit aan een gemiddelde snelheid van 15km/u. De man sport met versleten schoeisel en warmt weinig op voor de inspanning. Enkele weken na zijn heropstarten presenteert de man zich met pijn ter hoogte van de linkerhiel. Echografie toont een kleine hoeveelheid vocht in de retrocalcaneaire

bursa, doch er zijn onvoldoende argumenten voor achillespeestendinopathie (**Figuur 1**). De standaardopname van de linkerhiel toont een bandvormige zone van sclerose in het trabeculaire bot parallel aan de posterieure cortex van het hielbeen (**Figuur 2**). MRI van de linkerhiel toont uitgesproken beenmergoedeem met inliggende fractuurlijn in de posterieure helft van het hielbeen (**Figuur 3**). De diagnose van een stressfractuur wordt gesteld. Twee maanden na het ontstaan van de klachten wordt een *dual energy CT* genomen. Deze toont beginnende callusvorming aan de fractuur met nog residueel beenmergoedeem (**Figuur 4**). Een nieuwe MRI bevestigt een minder prominente fractuurlijn en toont nog steeds uitgesproken beenmergoedeem (**Figuur 5**).

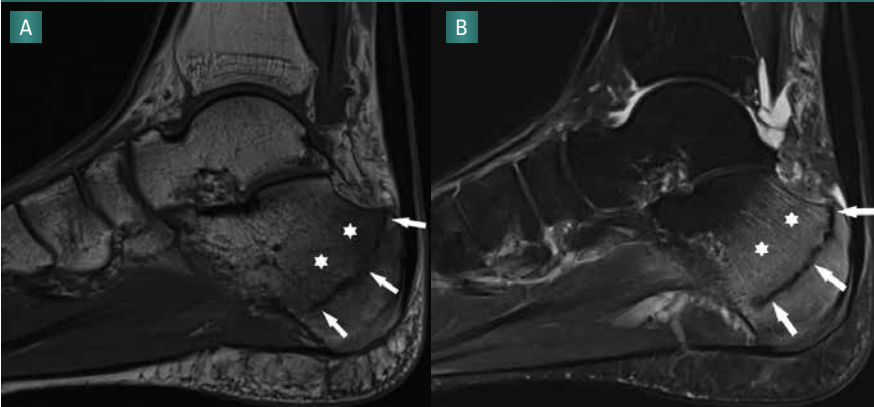
Figuur 1: Echografie van de achillespees toont normaal voorkomen van de pees en subtiële toename van vocht in de retrocalcaneaire bursa.



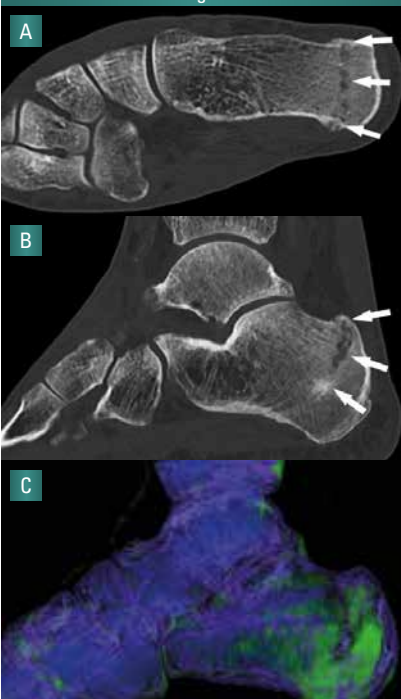
Figuur 2: Radiografische laterale standaardopname van de linkervoet toont bandvormige sclerosse (pijlen) parallel aan de posterieure cortex.



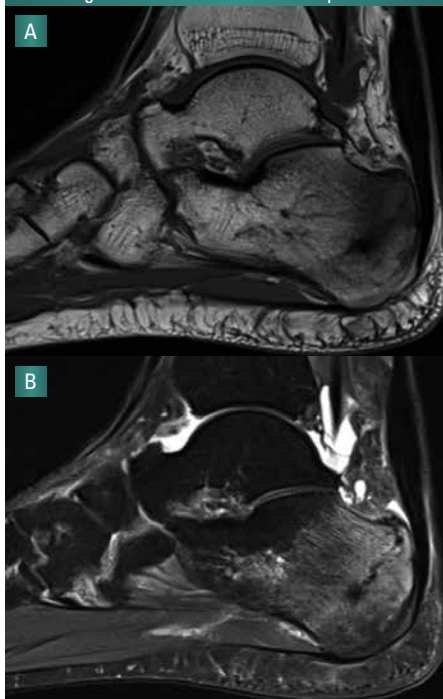
Figuur 3: MRI. Sagittale T1-gewogen opname van de linkervoet (A) toont een hypo-intense fractuurlijn (pijlen) met uitbreiding in de superoposterieure cortex, omgeven door beenmergoedeem (sterren). Sagittale T2-gewogen opname met vetonderdrukking (B) toont hyperintense botoedeem (sterren) met een hypo-intense fractuurlijn (pijlen).



Figuur 4: Dual energy CT na 2 maanden. Axiale (A) en sagittale (B) beelden in botvenster tonen de fractuurlijn met callusvorming (pijlen) na twee maanden follow-up. De groene kleurencode (C) komt overeen met beenmergoedeem.



Figuur 5: Controle-MRI na 2 maanden. Sagittale T1-gewogen opname (A) en T2-gewogen opname met vetsuppressie (B) tonen respectievelijk een hypo-intense en hyperintense zone compatibel met botoedeem. De fractuurlijn is minder prominent aanwezig na twee maanden follow-up.



DISCUSSIE

DEFINITIE EN DEMOGRAFIE

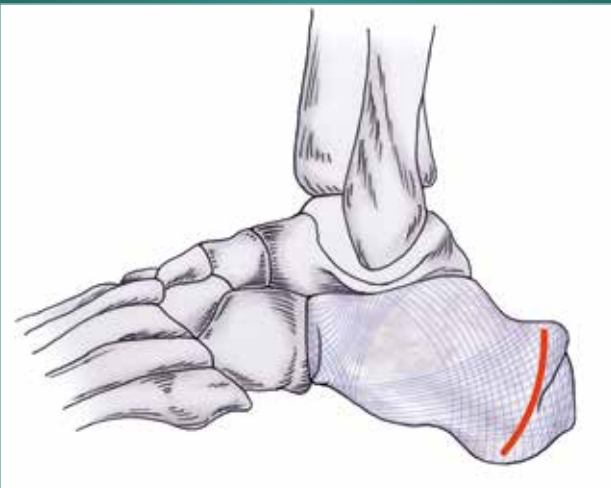
Een stressfractuur wordt onderverdeeld in twee subtypes: de vermoeidheidsfractuur (*fatigue fracture*) en de insufficiëntiefractuur. Wanneer een stressfractuur ontstaat door herhaaldelijke, uitgesproken of langdurig aanhoudende krachten op gezond bot, spreken we van een vermoeidheidsfractuur. Een insufficiëntiefractuur daarentegen kan optreden bij een normale belasting van pathologisch bot zoals bij osteoporose. Bij beide types stressfracturen is er anamnestic geen voorafgaand enkelvoudig trauma. De gewichtdragende beenderen zoals het os calcaneus zijn het meest onderhevig aan het ontwikkelen van stressfracturen (1).

PATHOGENESE

Een belangrijke functie van de beenderen is het absorberen van krachten. Bij een normale belasting zal die absorptie probleemloos verlopen. Wanneer de inwerkende krachten echter groter worden dan een kritische drempel, zullen zij microscopische schade aanrichten aan het bot. Op dat moment is het belangrijk de getroffen beenderen te ontlasten, zodat genezing kan optreden. Indien het bot daarentegen verder herhaaldelijk, intens of langdurig belast wordt, overstijgt de schade het herstellvermogen van het bot. Dit resulteert in een macroscopische stressfractuur (2).

Van alle tarsale beenderen wordt het os calcaneus het vaakst getroffen (2). Bij intense loop- en springactiviteiten neemt er enerzijds een herhaaldelijke, hoge impact plaats op het hielbeen wanneer de voet de grond raakt. Anderzijds is er tractie van de achillespees op het os calcaneus bij plantaire flexie tegen weerstand. Deze dubbele krachtinwerking kan leiden tot een fractuur in het trabeculaire bot van het posterieure deel van het hielbeen, typisch loodrecht op het verloop van de stresstrabekels van het hielbeen (**Figuur 6**). Militairen, professionele en recreatieve atleten die lange afstanden lopen, zoals marathons of triatlons, zijn risicopatiënten (2, 3). Andere predisponerende factoren zijn het vrouwelijke geslacht, het dragen van slecht schoeisel en onvoldoende training (2, 4).

Figuur 6: Schematische voorstelling van het typische verloop van een stressfractuur van het os calcaneus (rood) loodrecht op het verloop van de stresstrabekels (blauw).



KLINISCHE PRESENTATIE

Lokale pijn aan de hiel ontstaat geleidelijk en verslecht bij loop- en springactiviteiten. Manuele medio-laterale compressie van het hielbeen (*squeeze test*) lokt pijn uit. Zwelling, warmte en ecchymosen zijn mogelijk aanwezig (4, 5).

BEELDVORMING

Echografie is meestal niet contributief. Weke-delenzwelling, een vochtschil tegen het periost en toegenomen vascularisatie op dopplersonderzoek zijn specifieke bevindingen bij echografisch onderzoek (2).

Gedurende de eerste twee tot drie weken na de aanvang van de klachten heeft standaardradiografie slechts een sensitiviteit van 15-35% voor de detectie van stressfracturen. Dit neemt toe tot 30-70% tijdens follow-up (2). Een calcaneaire stressfractuur manifesteert zich als bandvormige sclerose loodrecht op de trabekels van het hielbeen.

Tabel 1. MRI-classificatie van stressfracturen volgens Frederickson (2).

Gradatie	Pathologie	Sequentie	Intensiteit
1	Periostaal oedeem	FS T2-WI	Hyperintens
2	Periostaal oedeem en beenmergoedeem	FS T2-WI	Hyperintens
3	Periostaal oedeem en beenmergoedeem	T1-WI en FS T2-WI	Hyperintens op FS T2-WI Hypo-intens op T1-WI
4	Graad 3 met een fractuurlijn	T1-WI en FS T2-WI	Graad 3 met een hypo-intense fractuurlijn op T1-WI en FS T2-WI

FS T2-WI: T2-gewogen opname met vetonderdrukking
T1-WI: T1-gewogen opname

Het traject verloopt parallel aan de posterieure cortex op laterale opname (2, 3).

De sensitiviteit van MRI benadert 100%, de specificiteit bedraagt 86% (2). MRI speelt ook een belangrijke rol in de gradering van de stressreactie (**Tabel 1**).

Dual energy CT kan de fractuurlijn en het reactieve beenmergoedeem visualiseren. Het wordt als alternatief gebruikt bij contra-indicaties voor MRI (2, 6).

DIFFERENTIAALDIAGNOSE

De differentiaaldiagnose omvat onder meer fasciitis plantaris, tendinopathie van de achillespees, retrocalcaneaire bursitis, tarseletunnelsyndroom, neuropathie van de n. calcaneus inferior, goedaardige en kwaadaardige bottumoren, infectie, lisfranc-letsels (2-5). Conventionele radiografie in combinatie met echografie zijn de eerstekeuzetechnieken voor de uitwerking van respectievelijk beenderige en weke-delenletsels. Wanneer dit onvoldoende uitsluitsel geeft, is MRI de eerstvolgende stap. (*Dual energy CT*) is de voorkeurstechniek bij vermoeden van een osteoïd osteoom (2, 3).

BEHANDELING

Een stressfractuur van het os calcaneus heeft een laag risico op het ontwikkelen van complicaties zoals non-union. Het volstaat om de intensiteit en/of de frequentie van de fysieke activiteiten aan te passen. Immobilisatie met gips of chirurgisch herstel is zelden nodig (3, 4).

CONCLUSIE

Een calcaneaire stressfractuur ontstaat door een excessieve belasting van het hielbeen, typisch bij loop- of springactiviteiten. Bij het vermoeden van een stressfractuur is conventionele radiografie het eerstelijns onderzoek. Om de zekerheidsdiagnose te stellen is MRI daaropvolgend de beste keuze. *Dual energy CT* kan gebruikt worden als alternatief voor MRI.



DYSPNEU: WAT ALS HET PAH IS?

Kortademigheid duidt vaak op aandoeningen zoals astma, stress of COVID. Echter, zeldzame ziekten, zoals **pulmonale arteriële hypertensie** kunnen hierdoor onder de radar blijven.¹ Momenteel rapporteren specialisten **15-30% minder doorverwijzingen** vergeleken met vòòr COVID.² Bij een progressieve, dodelijke aandoening als PAH heeft dat zware gevolgen voor de patiënten.³

Uw snelle actie kan van levensbelang zijn.⁴ Ontdek welke testen daarbij van belang zijn via de link of de QR-code hiernaast:

Hoe kan u PAH herkennen?

<https://bit.ly/2Py2FF7>



WEBINAR:
"MULTIDISCIPLINARY
MANAGEMENT
OF PAH: FROM
UNEXPLAINED
DYSPNEA
TO DIAGNOSIS"

De nationale key opinion leaders leggen u graag uit hoe deze aandoening kan opgespoord worden. Neem deel en ontdek samen met uw collega's uit de cardio-, pneumo- en reumatologie hoe de multidisciplinaire diagnostiek van een patient eruit ziet.



PROF.
M. DELCROIX
UZ LEUVEN



PROF.
V. SMITH
UZ GENT



PROF.
JL. VACHIÉRY
ULB ERASME

Schrijf u nu in!
<https://jnssn.be/3ujuZd0>



Referenties:

1. Lau EMT et al. Nat Rev Cardiol 2015; 12(3):143-145. - 2. Cijfer gerapporteerd door Prof. Delcroix & Prof. Vachiéry - 3. Boucly A et al. Eur Respir J 2017; 50(2):1700889. 4. Burger CD et al. Chest 2014; 146(5):1263-1273.

Afkorting:

PAH: pulmonale arteriële hypertensie

Verkorte Samenvatting van de productkenmerken ▼ 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 Bijwerkingen voor het rapporteren van bijwerkingen. **Jyseleca 100 / 200 mg filmomhulde tabletten. Samenstelling:** Elke filmomhulde tablet bevat filgotinibmaleaat, overeenkomend met 100 of 200 mg filgotinib. Elke filmomhulde tablet van 100 mg bevat 76 mg lactose (als monohydraat). Elke filmomhulde tablet van 200 mg bevat 152 mg lactose (als monohydraat). Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1 van de Samenvatting van de Productkenmerken (SKP). **Farmaceutische vorm:** Filmomhulde tablet. **Jyseleca 100 mg filmomhulde tabletten:** Beige, capsulevormige, filmomhulde tablet van 12 x 7 mm, met aan de ene kant "GSI" en aan de andere kant "100" gegraveerd. **Jyseleca 200 mg filmomhulde tabletten:** Beige, capsulevormige, filmomhulde tablet van 17 x 8 mm, met aan de ene kant "GSI" en aan de andere kant "200" gegraveerd. **Indicaties:** Jyseleca is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op, of die intolerant zijn voor een of meer *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD's). Jyseleca kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrexaat (MTX). **Dosering en wijze van toediening:** Behandeling met filgotinib moet worden gestart door een arts die ervaren is in de behandeling van reumatoïde artritis. **Dosering** De aanbevolen dosering filgotinib voor volwassen patiënten met reumatoïde artritis is 200 mg eenmaal per dag. **Laboratoriumcontroles en dosisinstelling** of **-onderbreking** Richtlijnen voor laboratoriumcontroles, dosisinstelling of **-onderbreking** staan vermeld in tabel 1. Wanneer een patiënt een ernstige infectie krijgt, moet de behandeling worden onderbroken tot de infectie onder controle is (zie rubriek 4.4 van de SKP). **Tabel 1: Laboratoriumbepalingen en richtlijnen voor monitoring** **Laboratoriumbepaling:** Absolute neutrofielentelling (ANC) **Activiteit:** Behandeling mag niet worden gestart of moet worden onderbroken als het ANC < 1 x 10⁹ cellen/l is. **Behandeling** kan worden hervat zodra het ANC weer boven deze waarde komt **Richtlijn voor monitoring:** Voordat behandeling wordt gestart en daarna overeenkomstig de routinebehandeling van de patiënt • **Laboratoriumbepaling:** Absolute lymfocytentelling (ALC) **Activiteit:** Behandeling mag niet worden gestart of moet worden onderbroken als het ALC < 0,5 x 10⁹ cellen/l is. **Behandeling** kan worden hervat zodra het ALC weer boven deze waarde komt **Richtlijn voor monitoring:** Voordat behandeling wordt gestart en daarna overeenkomstig de routinebehandeling van de patiënt • **Laboratoriumbepaling:** Hemoglobine (Hb) **Activiteit:** Behandeling mag niet worden gestart of moet worden onderbroken als Hb < 8 g/dl is. **Behandeling** kan worden hervat zodra Hb weer boven deze waarde komt **Richtlijn voor monitoring:** Voordat behandeling wordt gestart en daarna overeenkomstig de routinebehandeling van de patiënt • **Laboratoriumbepaling:** Lipidenparameters **Activiteit:** Patiënten moeten behandeld worden volgens internationale klinische richtlijnen voor hyperlipidemie **Richtlijn voor monitoring:** 12 weken na start van de behandeling en daarna overeenkomstig internationale klinische richtlijnen voor hyperlipidemie **Speciale patiëntengroepen** **Ouderen** Een aanvangsdosis van 100 mg eenmaal per dag wordt aanbevolen voor patiënten van 75 jaar en ouder, aangezien de klinische ervaring beperkt is. Nierfunctiestoornis Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCl) ≥ 60 ml/min). Een eenmaaldaagse dosis van 100 mg filgotinib wordt aanbevolen voor patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis (CrCl 15 tot < 60 ml/min). Filgotinib is niet onderzocht bij patiënten met terminale nierandoening (CrCl < 15 ml/min) en wordt derhalve niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 5.2 van de SKP). **Leverfunctiestoornis** Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh A of B). Filgotinib is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) en wordt derhalve niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 5.2 van de SKP). **Pediatrische patiënten** De veiligheid en werkzaamheid van filgotinib bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Wijze van toediening** Oraal gebruik. Jyseleca kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2 van de SKP). Er werd niet onderzocht of tabletten kunnen worden gebroken, geplet of gekauwd. Daarom wordt aanbevolen om de tabletten in hun geheel door te slikken. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de rubriek 6.1 van de SKP vermelde hulpstoffen. Actieve tuberculose (tbc) of actieve ernstige infecties (zie rubriek 4.4 van de SKP). Zwangerschap (zie rubriek 4.6 van de SKP). **Bijwerkingen:** Samenvatting van het veiligheidsprofiel De frequentst gemelde bijwerkingen zijn nausea (3,5%), infectie van de bovenste luchtwegen (IBL, 3,3%), urineweginfectie (UWI, 1,7%) en duizeligheid (1,2%). **Lijst van bijwerkingen in tabelvorm** De volgende bijwerkingen zijn gebaseerd op klinische onderzoeken (tabel 2). De bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: vaak: 1/100, < 1/10 en soms: 1/1000, < 1/1000. **Tabel 2: Bijwerkingen Infecties en parasitaire aandoeningen: Frequentie:** Vaak **Bijwerking:** Urineweginfectie (UWI) • Infectie van de bovenste luchtwegen (IBL) • Frequentie: Soms **Bijwerking:** Neutropenie • Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Frequentie: Soms **Bijwerking:** Hypercholesterolemie • Zenuwstelselaandoeningen: Frequentie: Vaak **Bijwerking:** Duizeligheid • Maagdarmstelselaandoeningen: Frequentie: Vaak **Bijwerking:** Nausea • **Onderzoeken: Frequentie:** Soms **Bijwerking:** Verhoogd creatinefosfokinase in het bloed • Frequentie gebaseerd op placebocontroleerde periode vóór resuce (week 12), gepoold uit FINCH 1 en 2 en DARWIN 1 en 2, voor patiënten die 200 mg filgotinib kregen. **Veranderingen in laboratoriumwaarden** Creatinine Bij behandeling met filgotinib trad een stijging in serumcreatinine op. De gemiddelde (SD) toename opzichte van baseline in serumcreatinine in week 24 van de fase

3-onderzoeken (FINCH 1, 2 en 3) was 0,07 (0,12) en 0,04 (0,11) mg/dl voor respectievelijk filgotinib 200 mg en 100 mg. De gemiddelde creatininewaarden bleven binnen het normale bereik. **Lipiden** Behandeling met filgotinib werd in verband gebracht met dosisafhankelijke stijgingen van totaal cholesterol- en HDL-spiegels, terwijl de LDL-spiegels licht waren gestegen. De LDL/HDL-ratio's waren in het algemeen ongewijzigd. Veranderingen in lipiden werden waargenomen in de eerste 12 weken van behandeling met filgotinib en bleven daarna stabiel. **Beschrijving van specifieke bijwerkingen** Infecties De frequentie van infecties gedurende 12 weken in placebocontroleerde onderzoeken met DMARD's als achtergrondbehandeling (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 en DARWIN 2) was 18,1% in de groep met filgotinib 200 mg vergeleken met 13,3% in de placebogroep. De frequentie van infecties gedurende 24 weken in het MTX-gecontroleerde FINCH 3-onderzoek in de groep met filgotinib 200 mg monotherapie en de groep met filgotinib 200 mg plus MTX was respectievelijk 25,2% en 23,1% vergeleken met 24,5% in de MTX-groep. Het totale van blootstelling gecorrigeerde incidentiecijfer (EAIR) voor infecties van de groep met filgotinib 200 mg in alle zeven klinische fase 2- en 3-onderzoeken (2.267 patiënten) was 26,5 per 100 patiëntjaren blootstelling (PYE). De frequentie van ernstige infecties gedurende 12 weken in placebocontroleerde onderzoeken met DMARD's als achtergrondbehandeling was 1,0% in de groep met filgotinib 200 mg vergeleken met 0,6% in de placebogroep. De frequentie van ernstige infecties gedurende 24 weken in het MTX-gecontroleerde

3-onderzoek in de groep met filgotinib 200 mg monotherapie en de groep met filgotinib 200 mg plus MTX was respectievelijk 1,4% en 1,0% vergeleken met 1,0% in de MTX-groep. Het totale EAIR voor ernstige infecties van de groep met filgotinib 200 mg in alle zeven klinische fase 2- en 3-onderzoeken (2.267 patiënten) was 17 per 100 PYE. De meest voorkomende ernstige infectie was pneumonie. Het EAIR voor ernstige infecties bleef bij langdurige blootstelling stabiel. Er was een hogere incidentie van ernstige infecties bij patiënten van 75 jaar en ouder, hoewel de gegevens beperkt zijn. De frequenties van infectieuze bijwerkingen gedurende 12 weken in placebocontroleerde onderzoeken met DMARD's als achtergrondbehandeling voor filgotinib 200mg, vergeleken met placebo, waren: IBL (3,3% versus 1,8%), UWI (1,7% versus 0,9%), pneumonie (0,6% versus 0,4%) en herpes zoster (0,1% versus 0,3%). De meeste voorvallen van herpes zoster betroffen een enkele dermatoom en waren niet ernstig. Opportunistische infecties (uitgezonderd tbc) In placebocontroleerde onderzoeken met DMARD's als achtergrondbehandeling waren er gedurende 12 weken geen opportunistische infecties in de groep met filgotinib 200 mg of in de placebogroep. De frequentie van opportunistische infecties gedurende 24 weken in het MTX-gecontroleerde FINCH 3-onderzoek in de groep met filgotinib 200 mg monotherapie, de groep met filgotinib 200 mg plus MTX en de MTX-groep was respectievelijk 0, 0,2% en 0. Het totale EAIR voor opportunistische infecties van de groep met filgotinib 200 mg in alle zeven klinische fase 2- en 3-onderzoeken (2.267 patiënten) was 0,1 per 100 PYE. Nausea Nausea was meestal van tijdelijke aard en werd gemeld tijdens de eerste 24 weken van behandeling met filgotinib. Creatinefosfokinase Dosisafhankelijke stijgingen in creatinefosfokinase (CPK) traden op binnen de eerste 12 weken van behandeling met filgotinib en bleven daarna stabiel. De gemiddelde (SD) toename ten opzichte van baseline in CPK in week 24 van de fase 3-onderzoeken (FINCH 1, 2 en 3) was -16 (449), 61 (260) en 33 (80) E/l voor respectievelijk placebo, filgotinib 200 mg en 100 mg. In placebocontroleerde fase 3-onderzoeken met DMARD's als achtergrondbehandeling (FINCH 1 en FINCH 2) gedurende 12 weken, werden CPK-stijgingen van > 5 x de bovengrens van normaal (ULN) gemeld bij 0,5%, 0,3% en 0,3% van de patiënten in de groepen met respectievelijk placebo, filgotinib 200 mg en filgotinib 100 mg. Bij de meeste stijgingen van > 5 x ULN was stopzetting van de behandeling niet nodig. **Ervaringen uit langdurige vervolgonderzoeken** In het langdurige vervolgonderzoek DARWIN 3 bij patiënten die afkomstig waren uit DARWIN 1 (N=497), kregen 238 patiënten eenmaal per dag 200 mg filgotinib voor een mediane duur van 4,4 jaar; van de patiënten die afkomstig waren uit DARWIN 2 (N=242) kregen 234 patiënten eenmaal per dag 200 mg filgotinib voor een mediane duur van 4,4 jaar. Het veiligheidsprofiel van filgotinib was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel in de fase 2- en fase 3-onderzoeken. **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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortaplein 40/40, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou. Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-atfms.be. **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T15 D977, Ierland. **Lokale vertegenwoordiger:** Galapagos Biopharma Belgium BV, Generaal De Wittelaan 11A, 2800 Mechelen. **Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen:** EU/1/20/1480/001-002-003-004. **Afkeuring:** Op medisch voorschrift. **Datum van laatste goedkeuring van de tekst:** 09/2020.

NIEUW

TERUGBETALINGSPROCEDURE LOPENDE IN RA

Jyseleca[®]
filgotinib

GETEMDE KRACHT*

JYSELECA[®] IS EEN ORALE, EENMAAL DAAGSE, PREFERENTIËLE JAK1-REMMER DIE EEN SNELLE EN AANHOUDENDE EFFECTIVITEIT COMBINEERT MET LAGE PERCENTAGES VAN JAK1-GEASSOCIEERDE BIJWERKINGEN¹⁻³

JAK1-geassocieerde bijwerkingen: ernstige infecties, Herpes Zoster en veneuze trombo-embolie.

*Significante ACR20/50/70 respons in MTX-IR en biologic-IR matig tot ernstig actieve RA-patiënten op week 12 (Finch 1 & 2) versus MTX alleen³. Meest gemelde bijwerkingen: misselijkheid (3,5%), infectie van de bovenste luchtwegen (3,3%), infectie van de urinewegen (1,7%) en duizeligheid (1,2%)¹⁻³

Jyseleca is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op, of die intolerant zijn voor een of meer *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD's). Jyseleca kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrexaat (MTX).

Galapagos

gotinib voor een mediane duur van 4,4 jaar; van de patiënten die afkomstig waren uit DARWIN 2 (N=242) kregen 234 patiënten eenmaal per dag 200 mg filgotinib voor een mediane duur van 4,4 jaar. Het veiligheidsprofiel van filgotinib was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel in de fase 2- en fase 3-onderzoeken. **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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortaplein 40/40, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou. Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-atfms.be. **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T15 D977, Ierland. **Lokale vertegenwoordiger:** Galapagos Biopharma Belgium BV, Generaal De Wittelaan 11A, 2800 Mechelen. **Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen:** EU/1/20/1480/001-002-003-004. **Afkeuring:** Op medisch voorschrift. **Datum van laatste goedkeuring van de tekst:** 09/2020.

Referenties: 1. Jyseleca SmPC, september 2020 ; 2. Combe et al, Ann Rheum Dis, januari 2021 ; 3. Genovese M, et al. JAMA. 2019;322(4):315-325. doi:10.1001/jama.2019.9055 **Afkeuring:** RA: Reumatoïde artritis. BE-RA-FIL-202103-00005