



## 9. Osteo-articulaire aandoeningen

- 9.1. Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen
- 9.2. Chronische artritis
- 9.3. Jicht
- 9.4. Artrose
- 9.5. Osteoporose en ziekte van Paget
- 9.6. Diverse middelen bij osteo-articulaire aandoeningen

### 9.1. Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen

NSAID's hebben een inhiberend effect op cyclo-oxygenase-enzymen (COX-enzymen): cyclo-oxygenase-2 (COX-2), dat een rol speelt in de vorming van de prostaglandinen die betrokken zijn bij inflammatie, en cyclo-oxygenase-1 (COX-1), dat o.a. betrokken is bij de synthese van prostaglandinen die een rol spelen bij de bescherming van de maagwand.

#### Plaatsbepaling

- Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) hebben analgetische en antipyretische eigenschappen (*zie 8.1.*), ontstekingsremmende eigenschappen en sommige niet-selectieve NSAID's hebben ook antiaggregerende eigenschappen.
- Hoewel acetylsalicylzuur, dat in een ander hoofdstuk wordt besproken (*zie 8.2.2.*) ook een anti-inflammatoir effect heeft, wordt de benaming "niet-steroidale anti-inflammatoire middelen" meestal voorbehouden voor de producten die in dit hoofdstuk worden besproken.
- De ongewenste effecten van NSAID's zijn frequent (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*).
- NSAID's worden meestal in twee groepen ingedeeld, de niet-selectieve NSAID's (ns-NSAID) en de COX-2-selectieve NSAID's, ook wel coxib's genoemd (celecoxib, etoricoxib en parecoxib), hoewel de selectiviteit niet absoluut is.
- De COX-2-selectieve NSAID's hebben een anti-inflammatoir effect dat vergelijkbaar is met dat van de niet-selectieve NSAID's. Ze veroorzaken minder vaak symptomen van dyspepsie en het risico op ernstige gastro-intestinale complicaties is iets minder hoog dan dat van de meeste niet-selectieve NSAID's, maar ze veroorzaken vermoedelijk een grotere toename van het risico op cardiovasculaire problemen (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*).
- Het risico op gastro-intestinale complicaties hangt af van het type NSAID, maar ook van de dosis, de leeftijd van de patiënt (>60 jaar) en of er al dan niet een voorgeschiedenis is van ulcera.
- Hoewel de niet-selectieve NSAID's in wisselende mate de plaatjesaggregatie inhiberen, heeft alleen acetylsalicylzuur (in lage dosis) een bewezen gunstig effect in de cardiovasculaire preventie. De COX-2-selectieve NSAID's hebben geen klinisch significante invloed op de plaatjesaggregatie.
- Koorts:
  - Laaggedoseerd ibuprofen heeft als indicatie in de SKP koorts bij volwassenen en kinderen; laaggedoseerd naproxen heeft alleen koorts bij volwassenen als indicatie in de SKP.
  - NSAID's hebben een ongunstig profiel bij kinderen of ouderen met dehydratie, diarree of nierinsufficiëntie.
  - Bij varicella zijn NSAID's te mijden (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*).
  - Paracetamol heeft nagenoeg dezelfde werkzaamheid en een veiliger profiel dan NSAID's (*zie 8.2.*)
- Het associëren van opioïden met NSAID's (*zie 8.3.2.*) kan leiden tot afhankelijkheid en misbruik. De vaste associaties hebben geen bewezen meerwaarde.
- Parenterale toediening van NSAID's heeft slechts een beperkte plaats (bv. bij postoperatieve pijnbestrijding en bij nierkoliek). Met deze toedieningsweg worden de ernstige gastro-intestinale



ongewenste effecten niet vermeden.

- De NSAID's voor lokaal gebruik (zie 9.1.2.1.) worden aangewend voor de symptomatische behandeling van bepaalde chronische osteo-articulaire aandoeningen of bij traumata. Hun werkzaamheid is bij knie of handartrose vaak vergelijkbaar met deze van de orale NSAID's. Lokale maar ook systemische ongewenste effecten kunnen optreden, o.a. bij gebruik op grote oppervlakten en bij verminderde nierfunctie.
- Er bestaan geen goed onderbouwde vergelijkingen tussen de orale NSAID's onderling i.v.m. hun analgetisch of anti-inflammatoir effect. Hetzelfde geldt voor de lokale NSAID's onderling.

### 9.1.1. Systemische toediening van NSAID's

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Inflammatoire en degeneratieve aandoeningen van het bewegingsstelsel, bv. reumatoïde artritis, spondylitis ankylosans, artrose.
- Extra-articulaire aandoeningen, bv. bursitis, tendinitis, synovitis, tenosynovitis.
- Pijn en/of ontsteking, bv. primaire dysmenorroe, migraineaanval met of zonder aura, nier- of galstenen, acute jichtaanval.
- Posttraumatisch of postoperatief oedeem, bv. na tandheelkundige of orthopedische ingreep.
- Koorts: ibuprofen in lage dosis bij volwassenen en kinderen; naproxen in lage dosis bij volwassenen (zie 8.1.).

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap: na de 20 week.**
- Actief gastroduodenaal ulcus.
- Gastro-intestinale bloeding of perforatie bij vroeger gebruik van NSAID's.
- Actieve colitis ulcerosa of ziekte van Crohn.
- Actieve bloedingen of bloedingsstoornissen, bloed dyscrasieën.
- Antecedenten van astma of urticaria ten gevolge van de inname van acetylsalicylzuur of een NSAID.
- Ernstige dehydratie.
- Matig tot ernstig hartfalen.
- Nierinsufficiëntie.
- Leverinsufficiëntie: voor de meeste systemisch gebruikte NSAID's wordt leverinsufficiëntie als contra-indicatie vermeld in de SKP. Op de website "[genesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://genesmiddelenbijlevercirrose.nl)" worden NSAID's als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- COX-2-selectieve NSAID's, aceclofenac, diclofenac en langdurige, hoge doses ibuprofen ( $\geq 2400$ mg/dag): ook coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifeer vaatlijden.
- Etoricoxib: ook niet-gecontroleerde hypertensie.

#### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last en ulcera.
  - Alle NSAID's kunnen aanleiding geven tot ernstige gastro-intestinale ongewenste effecten, soms zonder voorafgaande symptomen.
  - In welke mate NSAID's onderling verschillen qua gastro-intestinaal risico blijft onderwerp van discussie. De verschillende oxicams (zie 9.1.1.3.) en ketorolac zouden een hoger risico geven van gastro-intestinale ongewenste effecten en ulcuscomplicaties zoals bloeding en perforatie. Met ibuprofen en COX-2-selectieve NSAID's zou er een lager risico van ulcus en ulcuscomplicaties zijn ten opzichte van de andere NSAID's.
  - Gastro-intestinale letsels kunnen optreden bij toediening van NSAID's ongeacht de toedieningsweg, ook parenteraal en rectaal.
- Myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten [zie *Folia september 2014*, *Folia juni 2015* en *Folia november 2015*].



- Dit risico is waarschijnlijk het grootst voor de COX-2-selectieve NSAID's en voor aceclofenac en diclofenac. Naproxen en lage doses ibuprofen lijken het kleinste cardiovasculaire risico te hebben. Dat risico kan voor geen enkele NSAID worden uitgesloten.
- Dit risico is waarschijnlijk dosis-afhankelijk.
- Vochtretentie met verergeren van chronisch hartfalen en verhoogd risico van acuut hartfalen.
- Bloeddrukverhoging.
- Acute en chronische nierinsufficiëntie
  - Volwassenen: acute nierinsufficiëntie, vooral bij volumedepletie door diuretica of zoutrestrictie, voorafbestaand hartfalen, chronische nierinsufficiëntie, levercirrose met ascites, nefrotisch syndroom of perifere vasculaire aandoeningen, of bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren of sartanen. Ook bij gezonde volwassenen dient men voorzichtig te zijn [zie *Folia augustus 2020*].
  - Kinderen: acute nierinsufficiëntie, vooral bij dehydratie (koorts of diarree) of bij hoge doses.
  - Zelden: interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom.
- Bloedingen, hematologische afwijkingen.
- Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme, angioneurotisch oedeem), met soms kruisovergevoeligheid met acetylsalicylzuur of met een andere NSAID.
- Hyperkaliëmie, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie en patiënten die kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren of sartanen nemen of heparines gebruiken (i.v.m. hyperkaliëmie, zie *Inl.6.2.7*).
- Reversibele vermindering van de fertiliteit bij de vrouw bij langetermijngebruik.
- Hoofdpijn, vertigo en verwardheid, vooral met arylazijnzuur- en indoolderivaten.
- Reversibele stijging van de transaminasen komt vaak voor; zelden potentieel fatale acute leverinsufficiëntie. Diclofenac wordt het vaakst in verband gebracht met hepatotoxiciteit.
- Uitlokken en verslechteren van allerlei huidaandoeningen gaande tot syndroom van Lyell en syndroom van Stevens-Johnson met alle NSAID's (vooral met de oxicams).
- Maskeren van de symptomen van een onderliggende infectie (koorts, pijn) en onderschatting van de ernst ervan, vooral waargenomen bij "community acquired" bacteriële pneumonie of bacteriële complicaties van varicella [zie *Folia juli 2020*].

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
  - Eerste trimester:
    - Bij kortdurend gebruik en gebruikelijke doseringen lijkt het risico zeer klein.
    - Beperkt risico van spontane abortus en van teratogeniteit.
    - Diclofenac, ibuprofen en naproxen zijn de eerste keuze binnen de NSAID's omwille van de ruime gebruikservaring.
  - Tweede (en derde) trimester:
    - **NSAID's zijn af te raden.**
    - Vanaf 20 weken zwangerschap is bij langdurig gebruik van hoge doseringen verminderde foetale urineproductie beschreven, wat tot oligohydramnion en irreversibele neonatale oligo- en anurie kan leiden.
  - Derde trimester:
    - NSAID's zijn **gecontra-indiceerd**.
    - Risico van verlenging van de zwangerschap en van de partus, van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene, van foetale oligurie en van pulmonale hypertensie.
    - Nierinsufficiëntie en vervroegde sluiting van de foetale *ductus arteriosus* (zelfs bij kortdurende behandeling).
  - Bij aandoeningen zoals reumatoïde artritis kan langdurig gebruik of hoge doseringen toch nodig zijn. Strikte opvolging is dan noodzakelijk, zeker vanaf 20 weken zwangerschap.
  - De associatie diclofenac + misoprostol (zie 9.1.1.6.) is **gecontra-indiceerd** gedurende de ganse duur



van de zwangerschap.

- Borstvoeding
  - Met ibuprofen en in mindere mate diclofenac is er ruime ervaring zonder melding van ongewenste effecten bij het kind tot nu toe. Naproxen en piroxicam gaan over in de moedermelk en kunnen bij langdurig gebruik opstapelen bij het kind. Met de andere NSAID's zijn er minder of geen gegevens.

## Interacties

- Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van systemische corticosteroiden, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses) en bij chronisch of overmatig alcoholverbruik.
- Bij associëren van acetylsalicylzuur, ook in lage doses, verdwijnt het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's grotendeels.
- Verhoogd risico van bloeding door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van antitrombotica, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses), of bepaalde antidepressiva (SSRI's, SRNI's, vortioxetine). Bij gelijktijdig gebruik met een vitamine K-antagonist verhoogt piroxicam het bloedingsrisico méér dan andere NSAID's.
- Vermoedelijk verminderen sommige NSAID's het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur (vooral onderzocht voor ibuprofen). Het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur zou kunnen behouden blijven door de NSAID enkele uren na het acetylsalicylzuurpreparaat toe te dienen.
- Verhoogd risico van de nefrotoxiciteit van ciclosporine.
- Verhoogd risico van de ongewenste effecten van methotrexaat, wanneer methotrexaat gebruikt wordt in hoge doses zoals toegepast in de oncologie.
- Verhoogd risico van melkzuuracidose uitgelokt door metformine.
- Verminderd effect van diuretica en van de meeste antihypertensiva.
- Meer uitgesproken verhoging van de kaliëmie bij associëren met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, ACE-inhibitoren, sartanen en heparines.
- Verslechtering van de nierfunctie (met verdere verhoging van het risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met diuretica, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie (bv. acute diarree), en zeker bij gelijktijdige behandeling met een NSAID en een diureticum samen met een ACE-inhibitor of sartaan.
- Verhoogd risico van hartfalen bij associëren met pioglitazon.
- Stijging van de plasmaconcentratie van lithium door verminderde renale excretie.
- Diclofenac, ibuprofen, indometacine, meloxicam, naproxen en piroxicam zijn substraten van CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Celecoxib is een substraat van CYP2C9 en inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Ibuprofen is een substraat van CYP2C8 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Gezien hun ongewenste effecten mogen de NSAID's slechts gebruikt worden als de risico-batenverhouding positief lijkt: in vele gevallen kan een middel met minder ongewenste effecten volstaan (bv. paracetamol bij artrose of bij koorts). Voor personen met een vorm van chronische artritis beperken doeltreffende DMARD's (*Disease-modifying anti-rheumatic drugs*) de noodzaak om NSAID's te gebruiken.
- De ongewenste effecten van de NSAID's worden meer gezien bij ouderen en hebben bij deze leeftijdsgroep ook dikwijls een slechtere afloop. De indicatiestelling dient scherp te gebeuren, en dosis en behandelingsduur worden best zoveel mogelijk beperkt. Bij ouderen zijn lokale NSAID's of NSAID's met korte halfwaardetijd zoals ibuprofen (halfwaardetijd van 2 uur) dus te verkiezen. De oxicams hebben een lange halfwaardetijd (tussen 35 en 70 uur voor piroxicam).
- Associatie met een protonpompinhibitor (PPI) of misoprostol laat toe de gastro-intestinale toxiciteit van de NSAID's te verminderen, met een beschermend effect op ulcuscomplicaties zoals perforatie of bloeding. Een dergelijke associatie wordt aangeraden bij risicopatiënten: personen > 65 jaar, personen met comorbiditeiten of met antecedenten van ulcus pepticum (en zeker bloedende of geperforeerde ulcera), en bij gelijktijdig gebruik van corticosteroiden, acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans of



anticoagulans. Deze maatregelen verminderen het risico van ulcera, maar sluiten het niet volledig uit.

- Aangezien een cardiovasculair risico voor geen enkele NSAID kan worden uitgesloten, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met cardiovasculair lijden (zie rubriek "Contra-indicaties"), met hypertensie en met hoog cardiovasculair risico.
- Bij kinderen met dehydratie (bv. bij diarree) geeft men ter bestrijding van koorts of pijn beter geen anti-inflammatoire middelen zoals ibuprofen wegens gevaar van acuut nierfalen [zie *Folia mei 2018*]. Een goede hydratatie is dan ook bijzonder belangrijk bij gedehydrateerde kinderen die ibuprofen innemen.
- Ook bij volwassenen moet bij acute episoden van dehydratie (diarree, braken, koorts,...) die langer dan 24 uur duren, overwogen worden de dosis te verlagen of de NSAID tijdelijk te stoppen om acute nierschade te voorkomen, vooral bij kwetsbare patiënten en patiënten die een diureticum, een ACE-inhibitor of een sartaan innemen.
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op zoutarm dieet.
- Een recente observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij chronisch gebruik van geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte (zie *Folia mei 2023*).

#### 9.1.1.1. Arylazijnzuurderivaten

#### 9.1.1.2. Arylpropionzuurderivaten

#### 9.1.1.3. Oxicams

#### 9.1.1.4. COX-2-selectieve NSAID'S

#### 9.1.1.5. Nabumeton

#### 9.1.1.6. Associaties van NSAID's met een maagbeschermend middel

##### Plaatsbepaling

- Zie 9.1.
- Vaste associaties van een NSAID met misoprostol (een prostaglandine-analoog, zie 3.1.1.3. en 6.4.1.), of met esomeprazol (een protonpompinhibitor, zie 3.1.1.2.), worden gebruikt bij patiënten met hoog risico van gastro-intestinale complicaties door NSAID's. Het voordeel van dergelijke vaste associaties ten opzichte van elke component afzonderlijk staat niet vast.

##### **Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen**

- Deze van de NSAID's (zie 9.1.) en van misoprostol (vooral diarree, zie 3.1.1.3.) of de PPI's (zie 3.1.1.2.).

##### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Zwangerschap: misoprostol: risico van abortus en vermoeden van teratogeniteit. Deze associatie is **gecontra-indiceerd gedurende de ganse duur van de zwangerschap**.
- Borstvoeding: misoprostol: diarree bij de pasgeborene.



## 9.1.2. Ontstekingswerende middelen voor lokaal gebruik

### 9.1.2.1. NSAID's voor lokaal gebruik

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.1.
- Of er klinisch relevante verschillen in werkzaamheid bestaan tussen de verschillende NSAID's voor lokaal gebruik is onduidelijk.

#### Contra-indicaties

- Lokale of systemische overgevoeligheidsreactie t.o.v. het middel zelf, andere NSAID's of acetylsalicylzuur.
- Ketoprofen lokaal: blootstelling aan de zon (zelfs bij bewolkt weer) en aan UV-straling gedurende de behandeling en tot 2 weken na stoppen van de behandeling.

#### Ongewenste effecten

- Huidirritatie.
- Allergische reacties.
- Etofenamaat, piroxicam en vooral ketoprofen [zie *Folia juli 2011*]: frequent contactallergie en soms persisterende fotosensibiliteit, ook mogelijk foto-allergie buiten het applicatiegebied.

#### Bijzondere voorzorgen

- Sommige pleisters bevatten aluminium (vermeld bij de specialiteiten): bij MRI moeten ze in de te onderzoeken zone verwijderd worden omwille van het risico van brandwonden [zie *Folia september 2012*].
- De systemische ongewenste effecten van NSAID's zijn zeldzaam. Desondanks is bij patiënten met nierinsufficiëntie voorzichtigheid geboden (zie 9.1.), alsook bij langdurige behandeling van grote oppervlakten.

### 9.1.2.2. Andere ontstekingswerende preparaten voor lokaal gebruik

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.1.
- Wat de associaties betreft: hun doeltreffendheid is niet bewezen en ze geven meer ongewenste effecten dan monopreparaten met NSAID's.

#### Ongewenste effecten

- Deze van de verschillende bestanddelen.
- Allergische reacties: zeker met de lokale anesthetica, mefenesine en terpentijnolie.

## 9.2. Chronische artritis

#### Plaatsbepaling

- Het gaat over middelen voor de behandeling van reumatoïde artritis, spondyloartritis (waaronder *spondylitis ankylosans*), psoriatische artritis, artritis bij inflammatoire darmziekten, juveniele idiopathische artritis, artritis bij *lupus erythematoses disseminatus* of andere systemische reumatische ontstekingen.
- “De behandeling van reumatoïde artritis: wat je als huisarts of apotheker moet weten [zie *Folia oktober 2020*].
- Bij de behandeling van reumatoïde artritis wordt gebruik gemaakt van verschillende soorten geneesmiddelen, die vaak langdurig gelijktijdig of opeenvolgend toegediend worden:
  - *Disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's).



- Corticosteroiden.
- Analgetica en NSAID's.
- De DMARD's worden in drie categorieën onderverdeeld:
  - *Conventional synthetic* DMARD's (csDMARD's):
    - laaggedoseerd methotrexaat (zie 9.2.1.)
    - leflunomide (zie 9.2.3.)
    - sulfasalazine (zie 3.7.2.)
    - hydroxychloroquine (zie 9.2.2.)
  - *Biological* DMARD (bDMARD's).
  - *Targeted synthetic* DMARD's (tsDMARD's).
- Zodra de diagnose van reumatoïde artritis is gesteld, dient men te starten met DMARD's, eventueel tijdelijk geassocieerd met corticosteroiden. Het doel is aanhoudende remissie of lage ziekte-activiteit.
- Sommige bronnen bevelen corticosteroiden aan als overbrugging ("bridging") tot de csDMARD's hun volledige werkzaamheid bereiken. De corticosteroiden moeten wel zo snel als mogelijk worden afgebouwd en gestopt, liefst binnen drie maanden na opstart.
- Methotrexaat (MTX):
  - MTX in monotherapie (oraal, 1x/week) is de eerste stap als csDMARD tenzij er contra-indicaties zijn zoals ernstige nierinsufficiëntie.
  - Men ziet soms maar een effect na 8 tot 12 weken.
  - Bij gastro-intestinale intolerantie voor de orale vorm, kan parenterale toediening (subcutaan of intramusculair) een optie zijn.
  - Foliumzuursuppletie wordt aanbevolen: een wekelijkse dosis van 5-10 mg de dag na het nemen van methotrexaat, of een dagelijkse dosis van 1 mg (behalve op de dag waarop methotrexaat wordt genomen volgens sommige bronnen, maar dat is controversieel).
  - MTX verbetert de klinische respons wanneer het wordt gebruikt als combinatietherapie.
- Leflunomide, sulfasalazine en hydroxychloroquine hebben als indicatie in de SKP reumatoïde artritis. Ze hebben een beperkte plaats (zie *Folia oktober 2020*). Leflunomide en sulfasalazine verdienen de voorkeur ten opzichte van hydroxychloroquine.
  - Le léflunomide (zie 9.2.3.) heeft ook psoriatische artritis als indicatie in de SKP. Het wordt vooral gebruikt bij het falen van de behandeling of bij een contra-indicatie voor methotrexaat. Er is minder ervaring met het gebruik. Een klinische en biologische opvolging is nodig [zie *Folia d'octobre 2020*].
  - Sulfasalazine wordt vooral gebruikt in combinatie met of als alternatief voor methotrexaat bij reumatoïde artritis.
  - Hydroxychloroquine, een antimalariamiddel (zie 9.2.2.) heeft ook als indicatie in de SKP lupus erythematoses disseminatus en andere systeemziekten. Bij reumatoïde artritis, waar het meestal in combinatie wordt gebruikt, heeft hydroxychloroquine een ongunstige risico-batenverhouding .
- Bij onvoldoende resultaat met methotrexaat of andere csDMARD's (behandelingsdoel na 6 maanden niet bereikt), kan men een combinatie van csDMARD's toedienen, of een bDMARD of tsDMARD toevoegen. Andere DMARD's zijn:
  - Apremilast, een fosfodiësterase type 4-inhibitor (zie 12.3.2.7.3.)
  - of biologische DMARD's:
    - TNF-remmers (zie 12.3.2.1.)
    - abatacept (zie 12.3.2.7.1.)
    - bimekizumab (zie 12.3.2.2.7.)
    - ixekizumab (zie 12.3.2.2.7.)
    - rituximab (zie 13.2.1.)
    - tocilizumab (zie 12.3.2.2.4.)
    - sarilumab (zie 12.3.2.2.4.)
    - anakinra (zie 12.3.2.2.1.)
    - ustekinumab (zie 12.3.2.2.5.)



- secukinumab (zie 12.3.2.2.7)
- belimumab (zie 12.3.2.7.4).
- of *targeted* DMARD's van het type van de Januskinase-inhibitoren (JAK):
  - baricitinib (zie 12.3.2.5.)
  - filgotinib (zie 12.3.2.5.)
  - tofacitinib (zie 12.3.2.5.)
  - upadacitinib (zie 12.3.2.5.)
- Ciclosporine (zie 12.3.1.4.) en azathioprine (zie 12.3.1.2.) hebben als indicatie in de SKP de aanpak van verschillende systeemziekten, waaronder ernstige reumatoïde artritis. Wegens de nauwe therapeutisch-toxische marge van ciclosporine en het gebrek aan werkzaamheid van azathioprine bij reumatoïde artritis, is hun plaats beperkt.
- Als symptomatische behandeling van reumatoïde artritis worden niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (zie 9.1.) of niet-opioïde analgetica (en uitzonderlijk opioïden) (zie 8.1., 8.2. en 8.3.) gebruikt. Chronisch gebruik moet zoveel mogelijk worden beperkt. Een optimale basisbehandeling kan de noodzaak van pijnstilling sterk verminderen.
- Bij spondylitis ankylosans zijn NSAID's in combinatie met oefentherapie de best onderbouwde behandeling. Upadacitinib en tofacitinib zijn proteïne-kinase-inhibitoren (zie 12.3.2.5.) en hebben als indicatie in de SKP de behandeling van bepaalde vormen van spondylitis ankylosans, maar de gegevens zijn beperkt.
- Tofacitinib en baricitinib (zie 12.3.2.5.) hebben als indicatie in de SKP bepaalde vormen van juveniele idiopathische artritis die resistent zijn voor behandeling met csDMARD's en bDMARD's.
- In dit hoofdstuk worden enkel methotrexaat, hydroxychloroquine en leflunomide besproken. Voor sulfasalazine, zie 3.7.2..

### 9.2.1. Methotrexaat (laagedoseerd)

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.2.
- De foliumzuurantagonist methotrexaat wordt in lage dosis aangewend bij reumatoïde artritis en psoriatische artritis. Het wordt ook gebruikt bij ernstige gevallen van inflammatoir darmlijden (zie 3.7) en psoriasis (zie 15.8.), en bij sommige systeemziekten.
- In hoge doses wordt het gebruikt als antitumoraal middel en bij extra-uteriene zwangerschap (zie 13.1.2.1.).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

Hier worden de indicaties bij lage doses vermeld:

- Actieve reumatoïde artritis.
- Polyartrische vormen van ernstige, actieve juveniele idiopathische artritis.
- Ernstige artritis psoriatica.
- Lichte tot matige ziekte van Crohn.
- Ernstige, gegeneraliseerde psoriasis, vooral plaque psoriasis.

#### Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding.
- Beenmergdepressie
- Ernstige infecties zoals tuberculose en HIV of andere immunodeficiëntiesyndromen.
- Vaccinatie met levende vaccins.
- Alcoholisme, leveraandoeningen door alcoholmisbruik of andere chronische leveraandoeningen.
- Mond-, maag- en darmulcera, stomatitis.
- Ernstige nierinsufficiëntie.





## Ongewenste effecten

- Bij toediening van methotrexaat in lage doses zoals bij reumatoïde artritis, worden sommige ongewenste effecten (bv. acuut nier- en leverlijden) minder gezien dan bij gebruik van hoge doses, zoals in de oncologie. De behandelingsduur is bij reumatoïde artritis wel veel langer, wat door chronische blootstelling kan leiden tot soms ernstige maar zeer zeldzame ongewenste effecten (bv. chronisch leverlijden).
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Gestoorde levertesten, verhoogd bilirubinegehalte, hepatotoxiciteit.
- Nierinsufficiëntie.
- Interstitieel longlijden.
- Verhoogd risico van huidkanker [zie *Folia augustus 2021*, rubriek Geneesmiddelenbewaking: laaggedoseerd methotrexaat].
- Fotosensibiliteit.
- Huidulceraties: teken van overdosering.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
  - Methotrexaat is bij vrouwen **gecontra-indiceerd** gedurende de ganse periode van de zwangerschap, ook bij de lage doseringen (risico van aangeboren afwijkingen en verminderde intelligentie). **Anticonceptie is vereist gedurende de ganse duur van de behandeling, en tot 6 maanden na stoppen ervan.**
  - Wat de teratogeniteit op de spermatozoïden na een blootstelling van de vader betreft, zijn de gegevens geruststellend. De SKP vermeldt voorzichtigheidshalve om conceptie te vermijden tot zes maanden na het stoppen van de behandeling van de man.
- **Borstvoeding:** methotrexaat in lage dosering wordt **gecontra-indiceerd** tijdens de periode van borstvoeding (beperkte overgang in de moedermelk, maar methotrexaat blijft lang aanwezig in het lichaam, zeker bij neonaten).

## Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Verhoogde hematologische toxiciteit bij associëren met trimethoprim (en co-trimoxazol).
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer gebruikt in hoge dosis) bij associëren met NSAID's en acetylsalicylzuur (vooral aan de analgetische dosis). Bij patiënten met normale nierfunctie op laaggedoseerd methotrexaat is het risico van verhoogde methotrexaattoxiciteit zeer laag.
- Risico van verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer gebruikt in hoge dosis) bij gelijktijdig gebruik van een PPI.
- Verhoogde methotrexaatplasmaconcentratie door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een inhibitor van de OAT1- en OAT3-transporters.

## Bijzondere voorzorgen

- Frequentie controles van hematologische parameters, nierfunctie en levertesten zijn noodzakelijk.
- Bij gebruik bij reumatoïde artritis, ziekte van Crohn en ernstige psoriasis wordt de dosis **op 1 dag in de week** gegeven. Ernstige ongewenste effecten werden beschreven na dagelijkse toediening van de dosis voorzien voor 1 week [zie *Folia april 2020*, rubriek Geneesmiddelenbewaking: vergissingen in de dosering van methotrexaat].
- Ter beperking van de toxiciteit van methotrexaat wordt foliumzuur gegeven: een wekelijkse dosis van 5-10 mg de dag na het nemen van methotrexaat of een dagelijkse dosis van 1 mg (behalve op de dag na het nemen van methotrexaat volgens sommige bronnen, maar dat is controversieel).



## 9.2.2. Hydroxychloroquine

### Plaatsbepaling

- Zie 9.2.
- Hydroxychloroquine werd ook, *off-label* en zonder bewijs van werkzaamheid, voorgesteld in de preventie en behandeling van COVID-19 [zie *Folia september 2020* en *Folia november 2020*].
- Door de toenemende resistentie is de plaats van hydroxychloroquine in de preventie van malaria zeer beperkt (zie 11.3.2.1.).

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Reumatoïde artritis, systemische *lupus erythematoses*, fotodermatosen en sommige reumatische systeemziekten.

### Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*).
- Retinopathie.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale klachten.
- Pruritus, urticaria, anafylactische reacties.
- Voorbijgaande accommodatiestoornissen, reversibele cornea-aantasting en retinopathie die tot blijvend visusverlies kan leiden bij langdurig gebruik van hydroxychloroquine [zie *Folia september 2022*].
- Hoofdpijn, slapeloosheid, convulsies en perifere neuropathie.
- Fotosensibilisatie bij langdurig gebruik (zelden).
- Verlenging van het QT- interval, met risico van *torsades de pointes* (zie *Inl.6.2.2.*).
- Cardiomyopathie (zelden).
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie (zelden, zie *Inl.6.2.11.*).

### Zwangerschap en borstvoeding

- Uit recente observationele studies bleek een licht verhoogd risico op congenitale misvormingen bij het gebruik van hydroxychloroquine tijdens het eerste trimester.
- Toch kan de risico-batenverhouding gunstig zijn bij vrouwen met goed gecontroleerde systemische *lupus erythematoses*. Wanneer het verder wordt gegeven tijdens de zwangerschap, vermindert hydroxychloroquine het risico van een *lupusreactivatie* en misschien ook het risico van neonatale *lupus* met atrioventriculair blok.

### Interacties

- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).

### Bijzondere voorzorgen

- Oftalmologische controle vóór starten van de behandeling, 5 jaar na de start en nadien jaarlijks gezien het risico van retinopathie toeneemt met de cumulatieve dosis.
- Risico van hypoglykemie bij combinatie met insuline of andere hypoglykemiërende middelen: dosisaanpassing van het hypoglykemiërend middel kan noodzakelijk zijn.
- Opletten bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie wegens beperkt risico van hemolytische anemie.



### 9.2.3. Leflunomide

Leflunomide is een conventionele *disease modifying antirheumatic drug* (csDMARD) met verschillende immunosuppressieve eigenschappen.

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.2.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Reumatoïde artritis na falen van methotrexaat of sulfasalazine.
- Psoriatische artritis.

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Ernstige immunodeficiëntie, ernstige infectie.
- Nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen: diarree, misselijkheid, braken, abdominale pijn, vermagering.
- Haaruitval, eczeem, droge huid, huiduitslag, pruritus.
- Hypertensie.
- Levertoxiciteit: hepatitis, cholestase tot acute levernecrose en mogelijk fataal leverfalen.
- Hematologische stoornissen, zelden.
- Mogelijk fataal interstitieel longlijden, zelden.
- Toegenomen vatbaarheid voor infecties.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **Leflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap omwille van mogelijke teratogeniteit. Anticonceptie is vereist gedurende de ganse duur van de behandeling, en tot 2 jaar na stoppen ervan.**
- **Borstvoeding: leflunomide is gecontra-indiceerd.**

#### Interacties

- Versnelde excretie van leflunomide door colestyramine, wat nuttig kan zijn bij toxiciteit of bij zwangerschapswens.
- Leflunomide is een substraat van CYP1A2 en CYP2C19 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.)

#### Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige opvolging van de leverfunctie en het bloedbeeld is nodig (volgens de SKP: vóór de start, om de 2 weken tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling en vervolgens om de 8 weken).

## 9.3. Jicht

#### Plaatsbepaling

- Behandeling van jichtaanval
  - Het is belangrijk de behandeling van de aanval zo vroeg mogelijk te starten.
  - NSAID's zijn waarschijnlijk de behandeling met de beste risico-batenverhouding.
  - Colchicine is ook doeltreffend maar werkt traag en wordt dikwijls slecht verdragen; colchicine heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge. In studies bleek een dosis colchicine van maximum 2 mg/d even werkzaam als een klassieke dosis (tot 4 mg/d), met minder ongewenste effecten [zie *Folia juni 2010*].



- Prednisolon of methylprednisolon (30 à 35 mg 1 x p.d. gedurende 5 dagen) is een alternatief, bijvoorbeeld bij ernstige of refractaire vormen en bij contra-indicaties voor of slecht verdragen van NSAID's [zie *Folia juni 2017*]. Ook intra-articulaire toediening van corticosteroiden is een optie, bijvoorbeeld bij onvoldoende effect of contra-indicatie voor NSAID's of orale corticosteroiden.
- Anakinra (off-label) en canakinumab (zie 12.3.2.2.) kunnen uitzonderlijk gebruikt worden bij patiënten met frequente jichtaanvallen wanneer de NSAID's, colchicine en corticosteroiden gecontra-indiceerd zijn of slecht verdragen worden. Men moet rekening houden met de potentiële ernstige ongewenste effecten en de zeer hoge kostprijs.
- Preventie van jichtaanval
  - Bij hyperuricemie zonder symptomen is behandeling niet aangewezen. Hyperuricemie is geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico maar er is geen bewijs dat het cardiovasculair risico daalt door de hyperuricemie te behandelen.
  - Bij recidiverende jichtaanvallen ( $\geq 2$  per jaar) of bij aanwezigheid van tophi kan men ter preventie een xanthine-oxidase-inhibitor (allopurinol, febuxostat) toedienen. Deze middelen verlagen de uricemie door inhibitie van de vorming van urinezuur.
  - Allopurinol en febuxostat hebben een vergelijkbare werkzaamheid. Verschillende bronnen stellen het gebruik van allopurinol voor als eerste keuze, omdat de ervaring ermee groter is dan met febuxostat. Ten opzichte van allopurinol is het risico van jichtaanvallen in de eerste weken na de start van de behandeling groter met febuxostat en is de kostprijs van febuxostat hoger. Wat de totale en cardiovasculaire sterfte betreft bij de patiënten die febuxostat namen, zijn de resultaten van de studies uiteenlopend [zie *Folia juli 2018*].
  - Uricosurica kunnen nuttig zijn voor de preventie van jichtaanvallen wanneer allopurinol of febuxostat niet verdragen worden of wanneer recidieven optreden tijdens gebruik van deze middelen. Probenecid kan alleen magistraal voorgeschreven worden (250 mg 2 x p.d., progressief te verhogen tot 1 g 2 x p.d.).
- Bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten worden allopurinol, febuxostat of rasburicase gebruikt voor de preventie en behandeling van acute hyperuricemie.

### 9.3.1. Colchicine

Colchicine vermindert de inflammatie veroorzaakt door de vorming van urinezuurkristallen in de gewrichten; het heeft op zich geen analgetisch effect.

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.3.
- Colchicine heeft ook Familiale Middellandse Zeekoorts als indicatie in de SKP.
- Het wordt soms, op basis van verschillende gerandomiseerde studies, ook gebruikt bij recidiverende pericarditis (zie *Folia maart 2016*), acute pericarditis en in bepaalde gevallen voor secundaire cardiovasculaire preventie. Die indicaties worden niet vermeld in de SKP.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van acute jichtaanval.
- Preventie van jichtaanval bij het begin van een urinezuurverlagende behandeling.

#### Contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- **Colchicine heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea en diarree (vaak), meer zelden braken.
- Haarverlies; rash; amenorroe en dysmenorroe; oligospermie en azoospermie.



- Beenmergdepressie, Vit B12 deficiëntie, myopathie (tot rhabdomyolyse) en perifere neuritis, bij langdurige toediening.

## Interacties

- Verhoogd risico van myopathie bij associëren met statines of fibraten.
- Colchicine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*), met risico van colchicine-intoxicatie (met o.a. rhabdomyolyse, neuropathie, beenmergdepressie, nier- en leveraantasting) bij associëren met CYP3A4-inhibitoren of P-gp-inhibitoren [zie *Folia november 2009*].

## Posologie

- Behandeling van acute jichtaanval:
  - Start zo snel mogelijk met colchicine. Begin met 1 mg in de eerste 12 uur, gevolgd door 0,5 mg een uur later, en ga de volgende dagen door met 0,5 mg 2 tot 3 keer per dag.
  - Bij oudere personen en bij nierlijden wordt een dosis van 0,5 mg aanbevolen als eerste inname.
  - In geval van matige nierinsufficiëntie wordt een dosis van 0,5 mg om de twee dagen aanbevolen. De behandelingsperiode moet zo kort mogelijk zijn. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is colchicine gecontra-indiceerd.
  - De behandeling moet worden gestaakt of verminderd wanneer de pijn verdwenen is of wanneer gastro-intestinale ongewenste effecten optreden.
  - Maximaal 6 mg in totaal tijdens een behandelkuur gebruiken. Bij het optreden van een nieuwe aanval na het voltooien van een kuur minimaal 72 uur wachten alvorens een nieuwe kuur te starten.
- Preventie van jichtaanval bij het begin van een urinezuurverlagende behandeling: 0,5 mg tot 1 mg per dag.

### 9.3.2. Xanthine-oxidase-inhibitoren

Allopurinol en febuxostat inhiberen de vorming van urinezuur.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 9.3.*
- Preventie van nierstenen wordt niet als indicatie vermeld in de SKP van febuxostat.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Hyperuricemie die niet kan worden gecontroleerd met een dieet; klinische complicaties van hyperuricemie.
- Behandeling en preventie van acute hyperuricemie bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten (tumorlysisyndroom).

#### Contra-indicaties

- Allopurinol: leverinsufficiëntie (SKP).
- Febuxostat: antecedenten van allergische reacties (zie "Bijzondere voorzorgen").

#### Ongewenste effecten

- Acute jichtaanvallen bij te hoge doses in het begin van de behandeling: met allopurinol, maar vooral met febuxostat (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen").
- Nausea, diarree; leverfunctiestoornissen.
- Huiduitslag, soms zelfs zeldzame ernstige overgevoeligheidsreacties waaronder syndroom van Stevens-Johnson, syndroom van Lyell, en DRESS-syndroom (zie *Inl.6.2.6. en Folia oktober 2012*).
- Beenmergdepressie.
- Febuxostat: ook frequent hoofdpijn, oedeem, galblaasstenen. Wat betreft het signaal van toegenomen totale en cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten die febuxostat gebruiken, zijn de resultaten van de



studies uiteenlopend [zie *Folia januari 2018 en Folia juli 2018*].

## Interacties

- Vertraagde afbraak van azathioprine en van 6-mercaptopurine, met verhoogde hematologische toxiciteit.
- Allopurinol: verhoogde incidentie van rash te wijten aan aminopenicillines.

## Zwangerschap

- Jichtaanvallen bij niet-postmenopauzale vrouwen komen vrijwel niet voor, tenzij er een genetische oorzaak is.
- Allopurinol: een teratogeen effect is niet uit te sluiten; vermijd gebruik tijdens het eerste trimester.
- Febuxostat: gezien het gebrek aan gegevens wordt gebruik tijdens de zwangerschap of de borstvoeding afgeraden.

## Bijzondere voorzorgen

- Een behandeling met allopurinol of febuxostat mag niet worden gestart tijdens een jichtaanval.
- In het begin van de behandeling moet de dosis laag zijn ( $\leq 100$  mg) en langzaam worden verhoogd. Een preventieve behandeling van jichtaanvallen wordt gedurende ten minste 6 maanden gecombineerd met febuxostat en gedurende ten minste 1 maand met allopurinol (NSAID's of lage doses colchicine of corticosteroiden).
- Allopurinol en febuxostat kunnen de TSH-waarde in het bloed verhogen; er is geen invloed op de FT4-waarden.
- Behandeling met febuxostat wordt niet aanbevolen bij patiënten met ischemische hartziekte of congestief hartfalen.
- Febuxostat: de behandeling moet onmiddellijk stopgezet worden indien ernstige allergische reacties optreden omdat een vroegtijdige stopzetting geassocieerd is met een betere prognose.
- Allopurinol: het HLA-B\*5801-allel is geassocieerd met het risico op het ontstaan van een overgevoeligheidsyndroom, Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (TEN). In de SKP van de specialiteiten op basis van allopurinol wordt aangeraden om bij patiënten van Han-Chinese, Koreaanse en Thaise herkomst te screenen op aanwezigheid van het HLA-B\*5801-allel alvorens een behandeling te starten.

### 9.3.3. Uricosurica

#### Plaatsbepaling

- Uricosurica kunnen nuttig zijn voor de preventie van jichtaanvallen wanneer allopurinol of febuxostat niet verdragen worden of wanneer recidieven optreden tijdens gebruik van deze middelen. In België is enkel probenecid in magistrale bereiding beschikbaar.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van jichtaanvallen, in associatie met een xanthine-oxidase-inhibitor.

#### Contra-indicaties

- Probenecid: ernstige nierinsufficiëntie.

#### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn; renale toxiciteit: reversibele stijging van de creatininemie, nefrolithiasis, acute nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom.
- Nausea, braken, vertigo, alopecie, warmte-opwellingen, anorexie, pijnlijk tandvlees, overgevoeligheidsreacties en zelden anafylaxis, syndroom van Stevens-Johnson, leukopenie, aplastische anemie, levernecrose.



## Interacties

- Acetylsalicylzuur (>325mg/d) vermindert de doeltreffendheid van uricosurica.
- Probenecid vermindert de renale excretie en verhoogt daardoor de toxiciteit van een aantal geneesmiddelen (penicillines, sommige cefalosporines, methotrexaat, enz.) door remming van de OAT1- en OAT3-transporters.

## Bijzondere voorzorgen

- Uricosurica kunnen een jichtaanval veroorzaken tijdens de eerste maanden van de behandeling.

### 9.3.4. Rasburicase

Rasburicase is een recombinant uraatoxidase dat de afbraak van urinezuur katalyseert.

#### Plaatsbepaling

- Bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten worden allopurinol, febuxostat of rasburicase gebruikt voor de preventie en behandeling van acute hyperuricemie.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling en preventie van acute hyperuricemie bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten.

#### Contra-indicaties

- G6PD-deficiëntie wegens risico van hemolyse.

#### Ongewenste effecten

- Soms ernstige allergische reacties.
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase deficiëntie.

## 9.4. Artrose

#### Plaatsbepaling

- De aanpak van artrose berust in de eerste plaats op algemene maatregelen zoals voldoende lichaamsbeweging, gewichtsverlies in geval van overgewicht en kinesitherapie.
- Bij onvoldoende pijnverlichting kan medicamenteuze behandeling nodig zijn. In geval van artrose ter hoogte van knieën of handen wordt gestart met een lokaal toegepast niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID) (zie 9.1.2.1.).
- Verschillende studies stellen het gebruik van paracetamol als eerste keuze voor de behandeling van artrosepijnen in vraag [zie *Folia november 2016*]. Toch kan paracetamol als kortetermijnbehandeling worden gebruikt in bepaalde situaties, bijvoorbeeld in geval van contra-indicatie voor de andere behandelingen (zoals NSAID's).
- Orale NSAID's (zie 9.1.) kunnen gegeven worden bij onvoldoende pijnstilling, vooral indien een inflammatoire component aanwezig is. Om de ongewenste effecten van een orale NSAID te vermijden, zal men de duur van het gebruik kort houden en een maagbeschermende behandeling overwegen. Systematisch gebruik van orale NSAID's of orale opioïden lijkt vrij risicovol, zeker bij oudere patiënten.
- Zwakwerkende opioïden zoals tramadol dienen voor een korte periode te worden gebruikt, en alleen in bepaalde situaties, zoals bij contra-indicatie voor de andere behandelingen, of in geval van onvoldoende pijnstilling. Tramadol alleen of in combinatie met paracetamol geeft waarschijnlijk geen belangrijke winst op functioneren of pijn, ten opzichte van placebo. Er is geen bewijs dat opioïden op lange termijn doeltreffender zijn dan niet-opioïden. Bovendien geven opioïden aanleiding tot ernstige ongewenste effecten en afhankelijkheid (zie *Folia februari 2019*).



- Er is geen hard bewijs voor de werkzaamheid van cannabinoïden bij chronische artrosepijn.
- Chondroïtine en glucosamine worden (vaak in combinatie) voorgesteld voor de behandeling van gonartrose. Geen enkele methodologisch sterke studie kon een gunstig effect op de artrosepijn bevestigen. De meeste preparaten zijn niet als geneesmiddel maar als voedingssupplement geregistreerd.
- *Harpagophytum* is een plant die onder andere wordt voorgesteld bij gewrichtspijn. Geen enkele methodologisch sterke studie heeft een effect aangetoond bij artrosepijn [zie *Folia augustus 2021*].
- Intra-articulaire corticosteroiden (zie 5.4.) kunnen kortetermijnwinst geven op de pijn en ontsteking bij inflammatoire opstoten; het infectierisico en het mogelijk ongunstig effect op het kraakbeen bij repetitief gebruik moeten afgewogen worden tegenover de symptomatische winst.
- Intra-articulair hyaluronzuur wordt gebruikt voor de symptomatische behandeling van gonartrose; een degelijke meta-analyse naar de werkzaamheid van hyaluronzuur vond geen klinisch significante superioriteit ten opzichte van placebo. De plaats van dit product staat niet vast (zie *Folia oktober 2023*).

### 9.4.1. Glucosamine

### 9.4.2. Hyaluronzuur

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.4.

#### Ongewenste effecten

- Lokale en systemische allergische (zelden anafylactische) reacties.
- De injectie kan op korte termijn een kristal-geïnduceerde artritis veroorzaken.

### 9.4.3. Fytotherapie

## 9.5. Osteoporose en ziekte van Paget

De best gedocumenteerde behandelingen van osteoporose zijn:

- calcium en vitamine D (zie 14.2.1.2.)
- bisfosfonaten (ook wel difosfonaten genoemd).

Andere behandelingen:

- raloxifeen
- teriparatide
- denosumab en romosozumab
- hormonale substitutietherapie en tibolon
- fyto-oestrogenen.

#### Plaatsbepaling

- Osteoporose
  - Een gedaalde botdensiteit is een belangrijke risicofactor in het ontstaan van fracturen bij ouderen maar niet de enige, en niet altijd de belangrijkste. De winst van gelijk welk geneesmiddel bij osteoporose is gering, en in de preventie van fracturen moet de nadruk liggen op niet-medicamenteuze maatregelen (o.a. fysieke activiteit, valpreventie). Bij ouderen met een hoog valrisico moet het stoppen van slaapmiddelen en psychofarmaca ook besproken worden.
  - Na een niet-traumatische fractuur, bij een lage botdensiteit (T-score  $\leq -2,5$ ), bij langdurig gebruik van corticosteroiden of bij een hoog 10-jaarsrisico van osteoporotische fractuur (FRAX-algoritme: [www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)) is medicamenteuze profylaxe te overwegen.
  - Calcium is noodzakelijk voor het behoud van het botweefsel. Vitamine D faciliteert de opname van calcium uit de voeding. Het is niet duidelijk wat de optimale dosis is bij de aanpak van osteoporose.





De meeste richtlijnen opteren voor minstens 1 gram calcium + 800 IE vitamine D per dag via voeding, suppletie of beide. Deze associatie zonder andere medicatie geeft een lichte bescherming bij geïnstitutionaliseerde ouderen, maar ze is onvoldoende in secundaire preventie (d.w.z. na fractuur). De therapietrouw voor calciuminname is slecht. Rapporten van een mogelijk verband tussen calciumsupplementen en verhoogd risico van myocardinfarct werden niet bevestigd [voir *Folia juni 2017*].

- Bisfosfonaten zijn de geneesmiddelen die het meest gebruikt worden bij osteoporose. Bij postmenopauzale hoogrisicopatiënten werd na langdurige (> 3 jaar) toediening van alendronaat, risedronaat en zoledronaat een vermindering van het aantal wervelfracturen en niet-wervelfracturen (waaronder heupfracturen) vastgesteld, met de andere bisfosfonaten enkel een vermindering van het aantal wervelfracturen (waarvan 2/3 asymptomatisch). In absolute cijfers is deze winst klein, en men moet dit afwegen tegenover de ernst van de morbiditeit bij osteoporose, vooral heupfracturen. De optimale behandelingsduur is nog onduidelijk, maar algemeen wordt aanbevolen om de behandeling minstens 3 jaar te geven, en zeker te heroverwegen na 5 jaar. Langere therapie wordt alleen aangeraden bij hoogrisicopatiënten maar preventie van symptomatische fracturen is niet bewezen bij chronische behandeling, en het risico van ongewenste effecten, hoewel zeldzaam (kaakbeenecrose en atypische subtrochanterische femurfracturen), stijgt. Met sommige bisfosfonaten is een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroiden vastgesteld [zie *Folia juni 2017*]. Bisfosfonaten worden ook gebruikt bij sommige hematologische aandoeningen en bij botmetastasen.
- Raloxifeen, een selectieve oestrogenreceptor-modulator (SERM) heeft in het kader van postmenopauzale osteoporose een beperkte plaats. Er is een daling van de incidentie van wervelfracturen aangetoond bij postmenopauzale vrouwen jonger dan 70 jaar met osteoporose, maar er was geen effect op heupfracturen. Raloxifeen verhoogt het risico van trombo-embolische problemen.
- Teriparatide had in enkele klinische studies een gunstig effect op wervelfracturen en op niet-wervelfracturen. Wegens optreden van osteosaroom bij ratten wordt het maximum 24 maanden gebruikt, en dit enkel bij hoogrisicopatiënten en na falen van bisfosfonaattherapie. Eventueel kan na de teriparatide-behandeling een bisfosfonaatbehandeling herstart worden. Met teriparatide is een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroiden vastgesteld.
- Denosumab [zie *Folia januari 2017*]: er werd in één grote studie met denosumab, ten opzichte van placebo, een vermindering van de incidentie van wervelfracturen en van niet-wervelfracturen, waaronder heupfracturen, gezien bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Vergelijkende gegevens met andere osteoporosegeneesmiddelen omtrent het fractuurrisico ontbreken echter. Denosumab kan een optie zijn wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden (zie *Folia januari 2017*).
- Romosozumab verhoogt de botmineraaldichtheid (BMD) en verlaagt het risico op wervelfracturen en klinische fracturen. Het bleek werkzamer dan alendronaat om wervelfracturen en klinische fracturen (symptomatische wervel- en niet-wervelfracturen) te voorkomen. De veiligheidsgegevens zijn echter verontrustend wegens de verhoogde risico's van ernstige cardiovasculaire events en overlijden in sommige studies (zie romosozumab in *Folia januari 2022*).
- Hormonale substitutietherapie en tibolon (zie 6.3.) hebben een bewezen beschermend effect op alle types osteoporotische fracturen, maar de risico-batenverhouding op lange termijn is omstrepen wegens het risico van trombo-embolie en een licht toegenomen risico van borstkanker (zie *Folia augustus 2020, Folia november 2020 en 6.3.*).
- Fyto-oestrogenen (zie 6.3.) hebben geen plaats in de aanpak van osteoporose, omdat de veiligheid op langere termijn niet bekend is.
- Osteoporose bij mannen: voor bepaalde bisfosfonaten (alendronaat, risedronaat, zoledronaat), voor teriparatide en voor denosumab bestaan gegevens over een gunstig effect op de botdensiteit; een beperkt gunstig effect op wervelfracturen is vastgesteld met teriparatide en met de bisfosfonaten.



Het effect op niet-wervelfracturen is voor geen enkele behandeling bewezen.

- Ziekte van Paget.
  - Bij de ziekte van Paget (syn. osteitis deformans) is er enerzijds een te sterke botafbraak en anderzijds een te sterke botopbouw, met als gevolg vervormingen en verdikkingen van het bot. De meeste patiënten hebben geen klachten. De overdreven botactiviteit wordt afgeremd door bisfosfonaten. De plaats van calcitonine (zie 5.6.2.) bij de ziekte van Paget is beperkt tot de situaties waarin een medicamenteuze behandeling noodzakelijk is en bisfosfonaten niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn.

### 9.5.1. Calcium

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.5.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van osteoporose: in associatie met vitamine D.
- Behandeling van osteoporose: als supplement in associatie met vitamine D en andere botregulerende medicatie.
- Behandeling van calciumdeficiëntie.

#### Contra-indicaties

- Aandoeningen met hypercalciëmie of hypercalciurie (bv. bepaalde maligne aandoeningen en primaire hyperparathyreoïdie).
- Nierinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale klachten, vooral obstipatie.
- Hypercalciëmie en hypercalciurie, met risico van nierstenen, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses, bij patiënten met nierfalen en bij patiënten die hoge doses vitamine D innemen.
- Er werd een mogelijk verband tussen calciumsuppletie en een verhoogd risico van myocardinfarct gemeld, maar dit werd niet bevestigd [zie *Folia juni 2017*].

#### Interacties

- Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren met thiazidediuretica, teriparatide of vitamine D.
- Verminderde resorptie van bisfosfonaten, chinolonen, tetracyclines, levothyroxine en ijzer door calcium; een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.

#### Bijzondere voorzorgen

- Bepaalde chirurgische ingrepen voor obesitas induceren malabsorptie met calciumgebrek.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op zoutarm dieet.
- Een recente observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij chronisch gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte (zie *Folia mei 2023*).

#### Posologie

- Preventie van botverlies bij ouderen en behandeling van osteoporose: doorgaans supplementen van 0,5 tot 1,2 g elementair calcium per dag (afhankelijk van de dagelijkse inname van zuivelproducten), om te komen tot een totale inname (dieet + supplementen) van 1,5 g elementair calcium per dag, samen met vitamine D (800 IE per dag).
- De vermelde sterkte bij de specialiteiten komt overeen met de hoeveelheid elementair calcium.



### 9.5.2. Bisfosfonaten

Bisfosfonaten zijn inhibitoren van de osteoclastische botresorptie.

#### Plaatsbepaling

- Zie 9.5.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Chronische behandeling van:
  - postmenopauzale osteoporose: alendronaat, ibandronaat, risedronaat en zoledronaat;
  - osteoporose bij de man: alendronaat, risedronaat en zoledronaat;
  - osteoporose door corticosteroiden: alendronaat, risedronaat en zoledronaat;
  - evolutieve vormen van de ziekte van Paget: risedronaat en zoledronaat.
- Symptomatische behandeling van ernstige hypercalciëmie bij maligniteiten (ibandronaat, pamidronaat en zoledronaat).
- Preventie van botcomplicaties bij bepaalde gemetastaseerde tumoren: ibandronaat, pamidronaat en zoledronaat.

#### Contra-indicaties

- Slokdarmafwijkingen.
- Hypocalciëmie.
- Tandabscessen.
- Alendronaat, risidronaat, zoledronaat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Musculoskeletale pijn, hoofdpijn, duizeligheid en asthenie.
- Atypische stressfracturen van het dijbeen; zeer zeldzaam maar het risico neemt toe met de duur van de behandeling [zie *Folia juli 2021*, rubriek Geneesmiddelenbewaking: bisfosfonaten en risico van atypische femurfracturen].
- Bij orale toediening: diarree en andere gastro-intestinale ongemakken; vooral met alendronaat: slokdarmulcera (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen").
- Bij intraveneuze toediening: voorbijgaande koorts, rillingen, spierpijn en gewrichtspijn, uveïtis, hypocalciëmie.
- Risico van kaakbeen necrose en in zeldzamere gevallen necrose van de uitwendige gehoorgang, vooral bij intraveneuze toediening of bij een langdurige behandeling (meerdere jaren).
- Zoledronaat: ook vermindering van de nierfunctie na snelle intraveneuze toediening (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"), en voorkamerfibrillatie.
- Pamidronaat: ook anemie, trombocytopenie, lymfocytopenie, hypertensie, acute nierinsufficiëntie.

#### Interacties

- Verminderde resorptie van bisfosfonaten bij inname van voedsel, calcium, ijzer, antacida, of magnesiumbevattende middelen zoals voedingssupplementen. Afhankelijk van het gebruikte bisfosfonaat varieert in de SKP de aanbevolen tijdsduur tussen de (orale) inname van bisfosfonaat en de inname van voedsel of geneesmiddelen en supplementen van 30 tot 60 minuten (zie *Folia december 2023*).

#### Bijzondere voorzorgen

- Voor alle bisfosfonaten is de biologische beschikbaarheid na orale toediening laag; zij moeten nuchter worden ingenomen met (niet-bruisend en calciumarm) water en er moet minstens 30 minuten gewacht worden vooraleer voedsel, drank, een ander geneesmiddel of calcium wordt ingenomen.
- Gezien het risico van slokdarmletsels na orale inname neemt men best de tabletten in met een groot glas



water (minstens 100 ml), wacht men best 1 uur of tot na de inname van voedsel alvorens te gaan liggen, en vermijdt men de tabletten op te zuigen of stuk te bijten.

- In verband met kaakbeenecrose is een preventief tandheelkundig onderzoek aangewezen vóór starten van een bisfosfonaat in hoge (oncologische) dosis, om invasieve tandheelkundige ingrepen tijdens de behandeling te vermijden.
- Zeker bij ongewone doseringsschemata (bv. wekelijks, maandelijks of jaarlijks) is het belangrijk te zorgen dat de patiënt de doseringsinstructies goed begrijpt.
- Gezien het risico van hypocalciëmie bij intraveneuze toediening moeten eventuele tekorten aan vitamine D en calcium vooraf worden gecorrigeerd.
- Zoledronaat: gezien het risico van acute nierinsufficiëntie moet de intraveneuze toediening gebeuren over minstens 15 minuten, na controle van de nierfunctie en voldoende hydratatie, zeker bij patiënten die diuretica gebruiken.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op zoutarm dieet.

### **Toediening en posologie**

- Enkel voor de indicaties osteoporose en ziekte van Paget worden hieronder de doses vermeld.

#### **9.5.3. Selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren**

Raloxifeen heeft een agonistisch effect ter hoogte van de oestrogeenreceptoren van het skelet en de lever, en een antagonistisch effect ter hoogte van de oestrogeenreceptoren van het borstweefsel en het endometrium. Selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren die gebruikt worden in andere indicaties worden elders besproken (tamoxifen in 13.5.1.; clomifeen in 6.5.1.).

#### **Plaatsbepaling**

- Raloxifeen heeft in het kader van postmenopauzale osteoporose een beperkte plaats. Er is een daling van de incidentie van wervelfracturen aangetoond bij postmenopauzale vrouwen jonger dan 70 jaar met osteoporose, maar er was geen effect op heupfracturen.
- Bij patiënten met een hoog risico op borstkanker tonen gecontroleerde studies een beschermend effect van raloxifeen t.o.v. borstcarcinoom [zie *Folia juli 2021*]. Preventie van borstcarcinoom wordt niet als indicatie vermeld in de SKP van raloxifeen.

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Behandeling van postmenopauzale osteoporose (in combinatie met calcium en vitamine D).

#### **Contra-indicaties**

- Veneuze trombo-embolie.
- Ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).

#### **Ongewenste effecten**

- Warmte-opwellingen, griepig beeld, hoofdpijn, gastro-intestinale klachten: frequent.
- Kuitkrampen, enkeloedeem.
- Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident; hypertensie.

#### **9.5.4. Teriparatide**

Teriparatide is het recombinante parathyroïdhormoon.

#### **Plaatsbepaling**

- Teriparatide had in enkele klinische studies een gunstig effect op wervelfracturen en op niet-



wervelfracturen. Wegens optreden van osteosarcoom bij ratten wordt het maximum 24 maanden gebruikt, en dit enkel bij hoogrisicopatiënten en na falen van bisfosfonaattherapie. Eventueel kan na de teriparatide-behandeling een bisfosfonaatbehandeling herstart worden. Met teriparatide is een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroiden vastgesteld.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Ernstige postmenopauzale osteoporose bij falen van de andere middelen.
- Osteoporose bij de man.
- Osteoporose bij chronische behandeling met corticosteroiden bij vrouwen en mannen met een verhoogd risico van fracturen.

### **Contra-indicaties**

- Hypercalciëmie.
- Botmetastasen, ziekte van Paget, hyperparathyreoïdie, vroegere radiotherapie van het skelet.
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Moeheid, hoofdpijn, duizeligheid.
- Nausea, braken, gastro-oesofageale reflux.
- Anemie, palpitaties, hypotensie, dyspneu, precordialgie.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats (pijn, zwelling, erytheem, lichte bloeding).

### **Interacties**

- Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren met calcium.

### **Bijzondere voorzorgen**

- De behandelingsduur mag maximaal 24 maanden bedragen aangezien na langdurige toediening van teriparatide bij de rat osteosarcomen werden vastgesteld.

## **9.5.5. Monoklonale antilichamen bij osteoporose**

### **9.5.5.1. Denosumab**

Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam tegen RANKL (*Receptor Activator of Nuclear K Ligand*); het vermindert de botresorptie door het blokkeren van de osteoclastenactiviteit.

### **Plaatsbepaling**

- Er werd in één grote studie met denosumab, ten opzichte van placebo, een vermindering van de incidentie van wervelfracturen en van niet-wervelfracturen, waaronder heupfracturen, gezien bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Vergelijkende gegevens met andere osteoporosegeneesmiddelen omtrent het fractuurrisico ontbreken echter. Denosumab kan een optie zijn wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden.
- *Zie ook Folia januari 2017.*

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Prolia®:
  - Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en mannen met hoog fractuurrisico.
  - Behandeling van osteoporose gerelateerd aan hormoonablatietherapie bij mannen met prostaatkanker die een verhoogd risico lopen op fracturen.
  - Behandeling van botverlies door langdurige systemische behandeling met corticosteroiden bij volwassenen met verhoogd risico van fracturen.



- Xgeva®:
  - Preventie van botcomplicaties bij volwassenen met gevorderde maligniteiten waarbij bot is betrokken.
  - Behandeling van sommige vormen van reusceltumoren van het bot.

### **Contra-indicaties**

- Hypocalciëmie.

### **Ongewenste effecten**

- **Snel** verlies van botdensiteit bij het stopzetten van denosumab.
- Musculoskeletale pijn, pijn in de extremiteiten (zeer vaak).
- Gastro-intestinale klachten.
- Rash.
- Hypocalciëmie (soms fataal).
- Risico van kaakbeenecrose en een gerapporteerde casus van necrose van de uitwendige gehoorgang, vooral bij intraveneuze toediening.
- Atypische stressfracturen van het dijbeen, zelden.
- Infecties van de huid (zelden cellulitis), de luchtwegen en de urinewegen.
- Endocarditis.
- Risico van kanker op lange termijn is niet uit te sluiten.

### **Bijzondere voorzorgen**

- Een adequate inname van calcium en vitamine D moet verzekerd worden.
- Vóór starten van de behandeling wordt een preventief tandheelkundig onderzoek aanbevolen (wegens het risico van kaakbeenecrose), zeker bij gebruik van hoge doses.
- Om het risico van hypocalciëmie en kaakbeenecrose door denosumab in het kader van osteoporose te beperken werden door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) een aantal risicobeperkende maatregelen genomen [zie *Folia januari 2017*].
- Na stoppen van denosumab is rebound osteoporose met wervelfracturen vastgesteld. Overschakelen naar een bisfosfonaat wordt daarbij vaak voorgesteld. Verder onderzoek naar de gevolgen van dit rebound-fenomeen is noodzakelijk.
- Patiënten met ernstig nierfalen en dialyse lopen een zeer hoog risico op ernstige hypocalciëmie.

### **Posologie**

- Osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij de man: 60 mg in 1 subcutane inspuiting om de 6 maanden.

#### **9.5.5.2. Romosozumab**

Romosozumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat sclerostine, aangemaakt door de osteocyten, remt, en zo de botvorming en de productie van botmatrix doet toenemen.

### **Plaatsbepaling**

- Romosozumab verhoogt de botmineraaldichtheid (BMD) en verlaagt het risico op wervelfracturen en klinische fracturen. Het bleek werkzamer dan alendronaat om wervelfracturen en klinische fracturen (symptomatische wervel- en niet-wervelfracturen) te voorkomen. De veiligheidsgegevens zijn echter verontrustend wegens de verhoogde risico's van ernstige cardiovasculaire events en overlijden in sommige studies.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Behandeling van ernstige osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog fractuurrisico.



## Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van myocardinfarct of CVA.
- Hypocalciëmie.

## Ongewenste effecten

- Rinofaryngitis, sinusitis.
- Gewrichtspijnen, spierspasmen.
- Hoofdpijn.
- CVA.
- Myocardinfarct.
- Cataract.
- Hypocalciëmie.
- Ernstige ongewenste effecten ter hoogte van het bot (kaakbeenecrose, atypische femurfractuur) werden gemeld.

## Bijzondere voorzorgen

- Tekenen en symptomen van hypocalciëmie moeten worden bewaakt. De patiënten moeten vóór en tijdens de behandeling voldoende calcium- en vitamine D-supplementen krijgen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moet het calciumgehalte gecontroleerd worden.
- **In de studies werd een toename van het aantal ernstige cardiovasculaire events (myocardinfarct en CVA) waargenomen bij de patiënten behandeld met romosozumab.** Sommige studies lijken te wijzen op een toename van het risico op overlijden bij patiënten ouder dan 75 jaar. Daarom vraagt het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) een nauwe opvolging in het kader van geneesmiddelenbewaking.
- Wegens het risico van kaakbeenecrose, wordt een tandheelkundig onderzoek vóór het starten van de behandeling en op geregelde tijdstippen tijdens de behandeling aanbevolen.
- Na een behandelingsduur van 12 maanden is het aangeraden over te schakelen op een andere behandeling tegen botresorptie teneinde het bekomen voordeel met romosozumab te bestendigen.

## 9.6. Diverse middelen bij osteo-articulaire aandoeningen

### Plaatsbepaling

- Dibotermine alfa is een botweefselinducerend eiwit gebruikt bij orthopedische ingrepen.
- Sferoiden van autologe chondrocyten zijn aggregaten van chondrocyten die genomen zijn bij de patiënt door arthroscopie, ex vivo vermeerderd, en dan opnieuw geïmplantéerd. Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor artrose van de knie.