9. Osteo-articulaire aandoeningen

9.1. Niet-steroïdale 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-steroïdale 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-steroïdale 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-steroïdale anti-inflammatoire middelen" in de meeste bronnen voorbehouden voor de producten die in dit hoofdstuk worden besproken.
- Gezien de talrijke ongewenste effecten van NSAID's (zie *rubriek "Ongewenste effecten"*) is een risico-batenafweging belangrijk bij elk gebruik.
- 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"*).
- 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.[1]
- Koorts:
  - Laaggedoseerd ibuprofen heeft als indicatie in de SKP koorts bij volwassenen en kinderen[2] ; laaggedoseerd naproxen heeft alleen koorts bij volwassenen als indicatie in de SKP.
  - NSAID's hebben een ongunstig risico-batenprofiel bij kinderen of ouderen met dehydratie, diarree of nierinsufficiëntie.[2 3]
  - Bij varicella zijn NSAID's te mijden vanwege hun risico op superinfectie (*zie rubriek "Ongewenste effecten"* en *Folia juli 2020*).[4]
  - Paracetamol heeft nagenoeg dezelfde werkzaamheid[5] en een veiliger profiel dan NSAID's bij de behandeling van koorts (*zie 8.2.*).
- Pijn:
  - 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 en hun risico op ongewenste effecten is veel minder groot. Toch kunnen systemische effecten optreden, o.a. bij gebruik op grote huidppervlakken en bij verminderde nierfunctie. Lokale ongewenste effecten zijn mogelijk.[6]
- Parenterale toediening van NSAID's heeft geen bewezen superioriteit ten opzichte van orale toediening. Ze heeft een onderbouwde plaats bij postoperatieve pijnbestrijding en bij nierkoliek. Met parenterale toediening worden de ernstige gastro-intestinale ongewenste effecten niet vermeden.
- 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.
- Het associëren van opioïden met NSAID's (*zie 8.3.2.*) kan leiden tot afhankelijkheid en misbruik. De vaste associaties hebben geen bewezen meerwaarde.
- Het associëren van paracetamol met NSAID's (*zie 8.2.4.*) kan het risico op paracetamolintoxicatie vergroten.

9.1.1. Systemische toediening van NSAID's

Indicaties (synthese van de SKP)

- Inflammatoire en degeneratieve aandoeningen van het bewegingsstelsel, bv. reumatoïde artritis, spondyloartritis, artrose.
- Reumatische ontstekingen van de weke delen, 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 20ste 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, bloeddyscrasieën.
- 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 "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*" worden NSAID's als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.
- COX-2-selectieve NSAID's, aceclofenac, diclofenac en langdurige, hoge doses ibuprofen (⩾2400mg/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.
  - 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.[7]
  - 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.
    - Toevoeging van een PPI of van misoprostol aan een NSAID laat toe de gastro-intestinale toxiciteit van de NSAID te verminderen, maar elimineert dat risico niet. Er is een gedeeltelijk beschermend effect aangetoond tegen ulceratieve complicaties of bloedingen (*zie 3.1.*).
- 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 risicosituaties: volumedepletie door diuretica of zoutrestrictie, voorafbestaand hartfalen, chronische nierinsufficiëntie, levercirrose met ascites, nefrotisch syndroom of perifere vasculaire aandoeningen, bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren of sartanen. Ook bij gezonde volwassenen die intense fysieke inspanningen leveren, dient men voorzichtig te zijn [*zie Folia augustus 2020*].
    - Ouderen: ook bij diarree (zie de *rubriek "Oudere patiënten"*).
    - 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 op afwijkingen 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 zeldzame gevallen van 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.
  - Omkeerbare verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen in geval van chronisch gebruik.
- 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.

Gezien de frequente ongewenste effecten van NSAID's is een risico-batenanalyse belangrijk voor elk gebruik. Dat geldt nog meer voor oudere patiënten.

- NSAID's hebben een ongunstig risico-batenprofiel bij ouderen met dehydratie, diarree of nierinsufficiëntie.
- NSAID's veroorzaken bij ouderen meer ongewenste effecten, vooral gastro-intestinale, cardiovasculaire en renale, dan bij de andere populaties.[8] Vanaf de leeftijd van 80 jaar is het risico op ernstige gastro-intestinale complicaties ongeveer tien keer groter in vergelijking met personen jonger dan 50 jaar.
- Bij ouderen kunnen alle (selectieve en niet-selectieve) NSAID's arteriële trombo-embolische cardiovasculaire events of hartfalen veroorzaken, zelfs zonder cardiovasculaire risicofactoren.
- NSAID's moeten dus met voorzichtigheid worden gebruikt, gedurende een zo kort mogelijke periode en in een zo laag mogelijke dosis. Toevoeging van een PPI of van misoprostol aan een NSAID laat toe de gastro-intestinale toxiciteit van de NSAID te verminderen en biedt een gedeeltelijk beschermend effect tegen ulceratieve complicaties zoals perforatie of bloeding. Die maagbescherming dient te worden overwogen bij risicopatiënten die een behandeling met NSAID's starten: personen > 65 jaar of met een belangrijke comorbiditeit, een voorgeschiedenis van maag- en duodenumulcus of van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie, en bij gelijktijdige inname van corticosteroïden, acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans of anticoagulans. Deze maatregelen verlagen het risico op ulcera, maar elimineren het niet volledig.
- In geval van onvoldoende pijnstilling door een oraal ingenomen NSAID is het belangrijk op te merken dat een dosisverhoging niet noodzakelijk het pijnstillend effect versterkt, maar wel het risico op ongewenste effecten verhoogt, vooral bij ouderen.
- Coxib's zijn de NSAID's die het best bestudeerd zijn bij ouderen. Hun werkzaamheid en veiligheidsprofiel zijn vergelijkbaar met die van de andere NSAID's. Er is dus geen reden om ze eerder voor te schrijven dan een niet-selectieve NSAID bij ouderen. Lokale NSAID's of NSAID's met een korte halfwaardetijd, zoals ibuprofen (halfwaardetijd van 2 uur) zijn te verkiezen. Oxicams hebben een lange halfwaardetijd (tussen 35 en 70 uur voor piroxicam).
- Vanwege de risico-batenverhouding bij ouderen krijgt paracetamol over het algemeen de voorkeur boven NSAID's als eerstelijnsbehandeling van pijn.
- Bij chronische pijn geldt ook voor ouderen dat medicamenteuze behandeling slechts één aspect is

van de globale pijnbenadering en wordt geïntegreerd in een multidisciplinaire aanpak.

- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van systemische corticosteroïden, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses) en bij chronisch of overmatig alcoholverbruik.
- Bij associëren van acetylsalicylzuur, ook in lage doses, vermindert het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's.[9 10]
- 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) [*zie Folia april 2024*]. 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 oncologische doses (>25 mg per week).
- 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 Ic. in Inl.6.3.*).
- Celecoxib is een substraat van CYP2C9 en inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Ibuprofen is een substraat van CYP2C8 (*zie Tabel Ic. 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 perifere 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 (zie de *rubriek "Oudere patiënten"*). De indicatiestelling dient correct 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 corticosteroïden, 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 hydratie 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 innement.
- 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

Aceclofenac

Posol. 100 mg 2x/dag

ACECLOFENAC EG (EG)
aceclofenac
filmomh. tabl.
20 x 100 mg R/ b ⊖ 8,61 €
60 x 100 mg R/ b ⊖ 13,19 €

AIR-TAL (Almirall)
aceclofenac
filmomh. tabl.
60 x 100 mg R/ b ⊖ 13,19 €

BIOFENAC (Almirall)
aceclofenac
filmomh. tabl.
20 x 100 mg R/ b ⊖ 8,61 €
60 x 100 mg R/ b ⊖ 13,19 €

Diclofenac

Posol.
per os: 25 tot 50 mg 2 tot 3x/dag (in 1 à 2x/dag voor verlengde/gereguleerde afgifte)

CATAFLAM (Novartis Pharma)
diclofenac, kalium
omh. tabl.
30 x 50 mg R/ b ○ 8,80 €

DICLOFENAC AUROBINDO (Aurobindo)
diclofenac, natrium
tabl. verl. afgifte
60 x 75 mg R/ b ⊖ 11,40 €

DICLOFENAC EG (EG)
diclofenac, natrium
tabl. verl. afgifte
60 x 75 mg R/ b ⊖ 11,44 €
30 x 100 mg R/ b ⊖ 9,89 €

DICLOFENAC SANDOZ (Sandoz)
diclofenac, natrium
maagsapresist. tabl.
30 x 50 mg R/ b ⊖ 7,79 €
50 x 50 mg R/ b ⊖ 9,12 €
tabl. verl. afgifte Retard
60 x 75 mg R/ b ⊖ 11,41 €
30 x 100 mg R/ b ⊖ 9,73 €

MOTIFENE (BePharBel)
diclofenac, natrium
harde caps. geregul. afgifte
28 x 75 mg R/ b ⊖ 10,34 €
56 x 75 mg R/ b ⊖ 11,11 €

VOLTAREN (Novartis Pharma)
diclofenac, natrium
maagsapresist. tabl.
30 x 25 mg R/ b ⊖ 7,48 €
50 x 50 mg R/ b ○ 10,39 €
tabl. verl. afgifte Retard
60 x 75 mg R/ b ⊖ 11,53 €
30 x 100 mg R/ b ⊖ 10,28 €

VOLTAREN (Novartis Pharma)
diclofenac, natrium
zetpil
12 x 100 mg R/ b ⊖ 7,79 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]
6 x 75 mg / 3 ml R/ b ⊖ 7,84 €

Ketorolac

TARADYL (Pharmanovia)
ketorolac, trometamol
inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]
5 x 10 mg / 1 ml R/ b ○ 9,03 €

9.1.1.2. Arylpropionzuurderivaten

Dexketoprofen

Posol. *per os:* 25mg 1 tot 3x/dag

KETESSE (Menarini)
dexketoprofen (trometamol)
filmomh. tabl. (deelb. kwantit.)
20 x 25 mg R/ 8,33 €
oploss. (gran., zakjes)
20 x 25 mg R/ 8,33 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]
5 x 50 mg / 2 ml R/ 9,30 €

Ibuprofen

Posol. - volw. (≥ 40 kg): • pijn en koorts: 200 tot 400 mg 3x/dag (max. 1,2 g/dag) • ontsteking: 600 tot 800 mg 2 tot 3x/dag (max. 2,4 g/dag); verlengde afgifte 1,6 g 1x/dag • trauma: verlengde afgifte 1,6 g 1x/dag (max. 2,4 g/dag) - kind (> 3 maanden): • koorts, pijn, ontsteking: 7 tot 10 mg/kg 3 tot 4x/dag (max. 30 mg/kg/dag, max. 400 mg 4x/dag)

ALGIDRIN (I.D. Phar)
ibuprofen (lysine)
siroop susp. (zonder suiker)
200 ml 100 mg / 5 ml (2 %) 10,89 €

BRUFEN (Viatris)
ibuprofen
filmomh. tabl.
20 x 400 mg 5,99 €
30 x 400 mg 8,98 €
filmomh. tabl. Forte
30 x 600 mg R/ b ⊖ 7,64 €
60 x 600 mg R/ b ⊖ 8,77 €
bruisgran. (zakjes)
20 x 600 mg R/ 6,95 €
siroop susp. (zonder suiker)
200 ml 200 mg / 5 ml (4 %) 12,46 €

IBUPROFEN AB (Aurobindo)
ibuprofen
filmomh. tabl. (deelb. kwantit.)
24 x 200 mg 3,90 €
56 x 200 mg 7,30 €
24 x 400 mg 6,23 €
100 x 400 mg b ⊖ 8,96 €
30 x 600 mg R/ b ⊖ 7,61 €
60 x 600 mg R/ b ⊖ 8,66 €

IBUPROFEN AB (Aurobindo)
ibuprofen
filmomh. tabl. (deelb. kwantit.)
30 x 800 mg R/ b ⊖ 8,55 €
60 x 800 mg R/ b ⊖ 11,05 €
100 x 800 mg R/ b ⊖ 14,48 €

IBUPROFEN B. BRAUN (B. Braun)
ibuprofen
inf. oploss. i.v. [flac.]
10 x 200 mg / 50 ml U.H. [20 €]
10 x 400 mg / 100 ml U.H. [33 €]
10 x 600 mg / 100 ml U.H. [46 €]

IBUPROFEN EG (EG)
ibuprofen
omh. tabl. (deelb. kwantit.)
30 x 400 mg 7,80 €
100 x 400 mg b ⊖ 8,97 €
omh. tabl. (deelb. niet kwantit.)
30 x 600 mg R/ b ⊖ 7,63 €
50 x 600 mg R/ b ⊖ 8,35 €
tabl. verl. afgifte Retard
60 x 800 mg R/ b ⊖ 11,05 €
siroop susp. (zonder suiker)

100 ml 200 mg / 5 ml (4 %) 7,79 €

IBUPROFEN SANDOZ (Sandoz)
ibuprofen
filmomh. tabl.
30 x 200 mg 4,95 €
filmomh. tabl. (deelb. kwantit.)
30 x 400 mg b 7,03 €
100 x 400 mg b 9,12 €
30 x 600 mg R/ b 7,62 €
50 x 600 mg R/ b 8,28 €

NUROFEN (Reckitt Benckiser)
ibuprofen
omh. tabl.
30 x 200 mg 9,02 €
48 x 200 mg 8,67 €
omh. tabl. Kinderen
24 x 200 mg 5,14 €
filmomh. tabl. Fasttabs
24 x 400 mg 11,17 €
omh. tabl.
30 x 400 mg 10,29 €
zachte kauwcaps. Kinderen
24 x 100 mg 11,99 €
zachte caps. Fastcaps
20 x 400 mg 8,98 €
30 x 400 mg 12,64 €
siroop susp. (zonder suiker) Kinderen Suikervrij
200 ml 100 mg / 5 ml 11,26 €
siroop susp. (zonder suiker) Rood Kinderen Suikervrij
200 ml 100 mg / 5 ml 11,26 €
siroop susp. (zonder suiker) Kinderen Suikervrij
150 ml 200 mg / 5 ml 13,46 €
siroop susp. (zonder suiker) Rood Kinderen Suikervrij
150 ml 200 mg / 5 ml 13,46 €
zetpil Kinderen
10 x 60 mg 5,14 €
10 x 125 mg 6,75 €

NUROFEN (Impexeco)
ibuprofen
siroop susp. (zonder suiker) Rood Kinderen Suikervrij
150 ml 200 mg / 5 ml (parallelinvoer)

PERDOFEMINA (Kenvue)
ibuprofen (lysine)
filmomh. tabl.
30 x 400 mg 10,38 €

SPIDIFEN (Zambon)
ibuprofen (arginine)
filmomh. tabl. (deelb. niet kwantit.)
30 x 400 mg 9,95 €

Ketoprofen

Posol.
per os: 200 mg 1x/dag

ROFENID (Sanofi Belgium)
ketoprofen
harde caps. verl. afgifte L.A.
28 x 200 mg R/ b 13,10 €
inj. oploss. i.m. [amp.]
6 x 100 mg / 2 ml R/ b 10,81 €

Naproxen

Posol.
500 mg à 1 g/dag in 1 of meer doses

ALEVE (Bayer)
naproxen, natrium
filmomh. tabl.
24 x 220 mg 7,62 €

APRANAX (Pharmanovia)
naproxen, natrium
filmomh. tabl.
30 x 275 mg R/ b 8,42 €
filmomh. tabl. (deelb. kwantit.)
30 x 550 mg R/ b 10,10 €

NAPROSYNE (Pharmanovia)
naproxen
maagsapresist. tabl. Enteric Coated
30 x 500 mg R/ b 10,39 €

NAPROXEN AB (Aurobindo)
naproxen
tabl. (deelb. kwantit.)
50 x 250 mg R/ b 9,15 €
30 x 500 mg R/ b 9,69 €

NAPROXENE EG (EG)
naproxen
tabl. (deelb. niet kwantit.)
50 x 250 mg R/ b 9,15 €
30 x 500 mg R/ b 9,88 €
naproxen, natrium
filmomh. tabl. (deelb. kwantit.) Forte
30 x 550 mg R/ b 9,59 €
60 x 550 mg R/ b 12,43 €

NAPROXEN KRKA (KRKA)
naproxen, natrium
filmomh. tabl. (deelb. kwantit.)
30 x 550 mg R/ b 9,38 €
60 x 550 mg R/ b 12,06 €

9.1.1.3. Oxicams

Meloxicam

Posol. *per os*: 7,5 tot 15 mg 1x/dag

MELOXICAM EG (EG)
meloxicam
tabl. (deelb. kwantit.)
30 x 15 mg R/ b ⊖ 10,38 €

MELOXICAM TEVA (Teva)
meloxicam
tabl. (deelb. niet kwantit.)
30 x 7,5 mg R/ b ⊖ 8,25 €
60 x 7,5 mg R/ b ⊖ 10,28 €
30 x 15 mg R/ b ⊖ 10,27 €

MELOXICAM VIATRIS (Viatris)
meloxicam
tabl. (deelb. kwantit.)
30 x 15 mg R/ b ⊖ 10,55 €

MOBIC (Boehringer Ingelheim)
meloxicam
tabl. (deelb. kwantit.)
30 x 15 mg R/ b ⊖ 10,57 €

Piroxicam

Posol. *per os*: 10 tot 20 mg 1x/dag

BREXINE (Chiesi)
piroxicam (betadex)
tabl. (deelb. kwantit.)
30 x 20 mg R/ 12,11 €
bruistabl. (deelb. kwantit.) Dryfiz
30 x 20 mg R/ 12,11 €

PIROXICAM EG (EG)
piroxicam
disp. tabl. (deelb. niet kwantit.)
30 x 20 mg R/ b ⊖ 7,19 €

Tenoxicam

Posol. 10 tot 20 mg 1x/dag

TILCOTIL (Viatris)
tenoxicam
omh. tabl. (deelb. kwantit.)
30 x 20 mg R/ b ○ 11,83 €
60 x 20 mg R/ b ○ 15,64 €

9.1.1.4. COX-2-selectieve NSAID'S

Celecoxib

Posol. 200 à 400 mg 1x/dag eventueel te verdelen over 2 doses

CELEBREX (Viatris)
celecoxib
harde caps.
60 x 100 mg R/ b ! ⊖ 16,76 €
10 x 200 mg R/ 12,12 €
30 x 200 mg R/ b ! ⊖ 12,34 €

60 x 200 mg R/ b 23,44 €
100 x 200 mg R/ b 26,62 €

CELECOXIB AB (Aurobindo)
celecoxib
harde caps.
30 x 100 mg R/ 7,93 €
60 x 100 mg R/ b 16,22 €
100 x 100 mg R/ b 23,31 €
10 x 200 mg R/ 8,00 €
30 x 200 mg R/ b 11,86 €
60 x 200 mg R/ b 23,24 €
100 x 200 mg R/ b 23,92 €

CELECOXIB EG (EG)
celecoxib
harde caps.
60 x 100 mg R/ b 16,75 €
100 x 100 mg R/ b 24,10 €
30 x 200 mg R/ b 12,34 €
60 x 200 mg R/ b 23,43 €
100 x 200 mg R/ b 26,61 €

CELECOXIB KRKA (KRKA)
celecoxib
harde caps.
60 x 100 mg R/ b 16,76 €
100 x 100 mg R/ b 24,10 €
30 x 200 mg R/ b 12,15 €
60 x 200 mg R/ b 23,44 €

CELECOXIB TEVA (Teva)
celecoxib
harde caps.
30 x 100 mg R/ b 11,35 €
90 x 100 mg R/ b 22,40 €
10 x 200 mg R/ 16,46 €
30 x 200 mg R/ b 12,34 €
90 x 200 mg R/ b 25,31 €

Etoricoxib

Posol.
30 tot 90 mg 1x/dag, en tot 120 mg 1x/dag bij acute jichtartritis

ARCOXIA (Organon)
etoricoxib
filmomh. tabl.
28 x 30 mg R/ b 13,36 €
98 x 30 mg R/ b 29,43 €
7 x 60 mg R/ 13,27 €
28 x 60 mg R/ 42,04 €
98 x 60 mg R/ b 40,39 €
28 x 90 mg R/ b 22,09 €
98 x 90 mg R/ b 42,26 €
7 x 120 mg R/ 13,27 €
28 x 120 mg R/ 42,04 €

ARCOXIA (PI-Pharma)
etoricoxib
filmomh. tabl.
28 x 60 mg R/
7 x 120 mg R/
28 x 120 mg R/
(parallelinvoer)

ETORICOXIB AB (Aurobindo)
etoricoxib
filmomh. tabl.
28 x 30 mg R/ b 13,28 €
98 x 30 mg R/ b 29,33 €
7 x 60 mg R/ 11,52 €
28 x 60 mg R/ 20,80 €
98 x 60 mg R/ b 40,33 €
7 x 90 mg R/ 14,82 €
28 x 90 mg R/ 20,07 €
98 x 90 mg R/ b 42,21 €
7 x 120 mg R/ 11,52 €
28 x 120 mg R/ 20,80 €

ETORICOXIB KRKA (KRKA)
etoricoxib
filmomh. tabl.
28 x 30 mg R/ b 13,36 €
98 x 30 mg R/ b 29,43 €
98 x 60 mg R/ b 40,39 €
28 x 90 mg R/ b 22,09 €
98 x 90 mg R/ b 42,26 €

Parecoxib

DYNASTAT (Pfizer)
parecoxib (natrium)
inj. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]
10 x 40 mg U.H. [75 €]

9.1.1.5. Nabumeton

Posol.
1 g 1x/dag

GAMBARAN (Viatris)
nabumeton

filmomh. tabl.

60 x 500 mg R/ b ○ 12,29 €

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.

Diclofenac + misoprostol

Posol. 1 tabl. 2x/dag

ARTHROTEC (Pfizer)
diclofenac, natrium 75 mg
misoprostol 200 µg
tabl. geregul. afgifte

60 R/ b ○ 25,94 €

Naproxen + esomeprazol

Posol. 1 tabl. 2x/dag (ten minste 30 minuten voor de maaltijd)

VIMOVO (Grünenthal)
naproxen 500 mg
esomeprazol (magnesium) 20 mg
tabl. geregul. afgifte

30 R/ 18,56 €
60 R/ 31,04 €

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.
- Bij knie- of handartrose is de werkzaamheid van NSAID's voor lokaal gebruik waarschijnlijk beter dan die van de orale NSAID's.[11]
- Het risico op ongewenste effecten is duidelijk minder groot. Toch kunnen systemische effecten optreden, vooral bij het aanbrengen op een groot huidoppervlak of in geval van verminderde nierfunctie. Ook lokale ongewenste effecten zijn mogelijk.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap: na de 20ste week.**
- 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 en vooral ketoprofen [*zie Folia juli 2011*]: frequent contactallergie en soms persisterende fotosensibiliteit, ook mogelijk foto-allergie buiten het applicatiegebied.
- Systemische ongewenste effecten zijn mogelijk (*zie 9.1.1.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- NSAID's voor lokaal gebruik zijn gecontra-indiceerd vanaf de 20e week van de zwangerschap.

- Bij ouderen is het best om, in de mate van het mogelijke, te kiezen voor een NSAID voor lokaal gebruik, vanwege het duidelijk minder hoge risico op systemische ongewenste effecten.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

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 voor lokaal gebruik zijn zeldzaam. Desondanks is bij patiënten met nierinsufficiëntie voorzichtigheid geboden (*zie 9.1.*), alsook bij langdurige behandeling van grote oppervlakten.

DICLOFENAC EG (EG)
diclofenac, natrium [onder de vorm van diethylaminediclofenac]
transderm. lok. gel Forte
100 g 20 mg / 1 g 21,34 €
150 g 20 mg / 1 g 26,21 €

DICLOFENAC PATCH AB (Aurobindo)
diclofenac, natrium [onder de vorm van epolaminediclofenac]
transderm. lok. medic. pleister
5 x 140 mg (14 x 10 cm) 12,39 €
10 x 140 mg (14 x 10 cm) 22,78 €
(bevat aluminium)

DICLOFENAC PATCH EG (EG)
diclofenac, natrium
transderm. lok. medic. pleister
5 x 140 mg (14 x 10 cm) 12,98 €
10 x 140 mg (14 x 10 cm) 22,48 €

DICLOFENAC SANDOZ (Sandoz)
diclofenac, natrium [onder de vorm van diethylaminediclofenac]
transderm. lok. gel
100 g 20 mg / 1 g 21,33 €
180 g 20 mg / 1 g 29,42 €

DICLOTOPIC (Aurobindo)
diclofenac, natrium [onder de vorm van epolaminediclofenac]
transderm. lok. gel
100 g 10 mg / 1 g 16,48 €

EXTRAPAN (Qualiphar)
ibuprofen
transderm. lok. gel
50 g 50 mg / 1 g 10,35 €

FASTUM (Menarini)
ketoprofen
transderm. lok. gel
30 g 25 mg / 1 g R/ 6,86 €
60 g 25 mg / 1 g R/ 10,25 €
transderm. lok. gel (doseerpomp)
120 g 25 mg / 1 g R/ 17,31 €

FASTUM (Impexeco)
ketoprofen
transderm. lok. gel
60 g 25 mg / 1 g R/
transderm. lok. gel (doseerpomp)
120 g 25 mg / 1 g R/
(parallelinvoer)

FLECTOR TISSUGEL (Pharmanovia)
diclofenac, natrium [onder de vorm van epolaminediclofenac]
transderm. lok. geïmpr. verbandgaas
5 x 10 mg / 1 g (14 x 10 cm) 14,83 €
10 x 10 mg / 1 g (14 x 10 cm) 25,72 €
(bevat aluminium)

FLEXIUM (Melisana)
etofenamaat
transderm. lok. gel
40 g 100 mg / 1 g 9,37 €
100 g 100 mg / 1 g 17,98 €
transderm. lok. spray oploss.
50 ml 100 mg / 1 g 12,15 €

IBUPROFEN TEVA (Teva)
ibuprofen
transderm. lok. gel
50 g 50 mg / 1 g 7,07 €
120 g 50 mg / 1 g 13,49 €

KINESPIR (Teva)
diclofenac, natrium [onder de vorm van diethylaminediclofenac]
transderm. lok. gel
60 g 10 mg / 1 g 12,44 €
120 g 10 mg / 1 g 17,35 €
transderm. lok. gel Forte
100 g 20 mg / 1 g 21,30 €
150 g 20 mg / 1 g 26,01 €

NIFLUGEL (UPSA)
nifluminezuur
transderm. lok. gel
60 g 25 mg / 1 g 10,06 €

NUROFEN PATCH (Reckitt Benckiser)
ibuprofen
transderm. lok. medic. pleister
4 x 200 mg (14 x 10 cm) 15,54 €

SPORTFLEX (Neocare)
indometacine
transderm. lok. spray oploss.
100 ml 10 mg / 1 g 18,01 €

VOLTAREN EMULGEL (Haleon)
diclofenac, natrium [onder de vorm van diethylaminediclofenac]
transderm. lok. gel
60 g 10 mg / 1 g 14,41 €
120 g 10 mg / 1 g 21,20 €
120 g 10 mg / 1 g 23,09 €
transderm. lok. gel Forte
30 g 20 mg / 1 g 9,49 €
100 g 20 mg / 1 g 24,57 €
150 g 20 mg / 1 g 31,55 €

VOLTAREN EMULGEL (PI-Pharma)
diclofenac, natrium [onder de vorm van diethylaminediclofenac]
transderm. lok. gel
50 g 10 mg / 1 g 10,54 €
100 g 10 mg / 1 g 15,99 €
transderm. lok. gel Forte
100 g 20 mg / 1 g 23,99 €
180 g 20 mg / 1 g 31,29 €
(parallelinvoer)

VOLTAREN PATCH (Haleon)
diclofenac, natrium
transderm. lok. medic. pleister Once Daily
5 x 140 mg (14 x 10 cm) 15,84 €
10 x 140 mg (14 x 10 cm) 27,26 €

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.

ALGIPAN (Qualiphar)
salicylaat, glycol 50 mg / 1 g
mefenesine 100 mg / 1 g
nicotinaat, methyl 15 mg / 1 g
zalf Balsem
80 g 11,63 €
140 g 18,62 €

ARNIGEL (Boiron)
gel
45 g 10,17 €
120 g 15,39 €

FLEXAGILE (Procter & Gamble)

Symphytum officinale [vloeibaar ethanolisch extract]
crème
50 g 350 mg / 1 g
100 g 350 mg / 1 g
150 g 350 mg / 1 g

flufenaminezuur 30 mg / 1 g
salicylaat, glycol 26,4 mg / 1 g
mucopolysacharide, polysulfaat 2 mg / 1 g
crème
50 g 8,95 €
100 g 14,31 €

REFLEXSPRAY (Reckitt Benckiser)
kamfer 40 mg / 1 ml
menthol 40 mg / 1 ml
salicylaat, methyl 27 mg / 1 ml
terpentijn [vluchtige olie] 67 mg / 1 ml
cut. spray oploss.
130 ml 14,53 €

MOBILISIN (EG)

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 erythematodes disseminatus* of andere systemische reumatische ontstekingen.
- Zie ook "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).
  - Corticosteroïden.
  - Analgetica en NSAID's.[12]
- 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 csDMARD's, bij voorkeur methotrexaat.[12] Het doel is aanhoudende remissie of lage ziekte-activiteit.
- Sommige bronnen bevelen corticosteroïden aan als overbrugging ("*bridging*") tot de csDMARD's hun volledige werkzaamheid bereiken.[13] De corticosteroïden moeten wel zo snel als mogelijk worden afgebouwd en gestopt, liefst binnen drie maanden na opstart.[14]
- Methotrexaat (MTX):
  - MTX in monotherapie (oraal, 1x/week) is de eerste stap als csDMARD tenzij er contra-indicaties[13] zijn zoals ernstige nierinsufficiëntie.
  - Het effect ontwikkelt zich progressief gedurende 8 tot 12 weken.[15]
  - Bij gastro-intestinale intolerantie voor de orale vorm, kan parenterale toediening (subcutaan of intramusculair) een optie zijn.
  - Foliumzuursuppletie wordt aanbevolen om het risico op ongewenste effecten door methotrexaat te verkleinen [*zie Folia oktober 2021*][15] : een wekelijkse dosis van 5-10 mg de dag na het nemen van methotrexaat, of een dagelijkse dosis van 1 mg. Sommige bronnen raden aan om geen foliumzuur te nemen de dag waarop methotrexaat wordt genomen, maar dat is niet gebaseerd op klinisch bewijs en het zou de patiënt in verwarring kunnen brengen.
  - MTX verbetert de klinische respons van andere DMARD's wanneer het wordt gebruikt als combinatietherapie bij reumatoïde artritis.[16]
- Leflunomide, sulfasalazine en hydroxychloroquine hebben als indicatie in de SKP reumatoïde artritis. Ze hebben een beperkte plaats indien methotrexaat gecontra-indiceerd is of in geval van intolerantie (*zie*

Folia oktober 2020). Leflunomide en sulfasalazine hebben een groter effect op de structurele veranderingen vergeleken met hydroxychloroquine[16] .

- Leflunomide (*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.[16] [13] . Er is minder ervaring met het gebruik. Een klinische en biologische opvolging is nodig [*zie Folia d'octobre 2020*].
- Sulfasalazine (*zie 3.7.2.*) wordt vooral gebruikt in combinatie met of als alternatief voor methotrexaat bij reumatoïde artritis.[13] Het wordt ook gebruikt voor de behandeling van perifere manifestaties van axiale spondyloartritis, maar er is geen overtuigend bewijs voor de werkzaamheid ervan.[17]
- Hydroxychloroquine, een antimalariamiddel (*zie 9.2.2.*) heeft ook als indicatie in de SKP lupus erythematodes disseminatus[18] en andere systeemziekten. Bij reumatoïde artritis, waar het meestal in combinatie wordt gebruikt, heeft hydroxychloroquine een ongunstige risico-batenverhouding [13] .

- 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 toegevoegen (maar dit wordt niet altijd terugbetaald).[13] 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[19] , waaronder ernstige reumatoïde artritis.[20] Wegens de nauwe therapeutisch-toxische marge van ciclosporine en het gebrek aan voldoende studies met azathioprine bij reumatoïde artritis, is hun plaats beperkt.
- Als symptomatische behandeling van reumatoïde artritis worden niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen[13] of niet-opioïde analgetica (en uitzonderlijk opioïden[21]) gebruikt. Chronisch gebruik moet zoveel mogelijk worden beperkt. Een optimale basisbehandeling kan de noodzaak van pijnstilling sterk verminderen.
- Bij axiale spondylitis zijn NSAID's in combinatie met oefentherapie de best onderbouwde behandeling.[22] Upadacitinib en tofacitinib zijn proteïnekinase-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.[23]
- 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.

9.2.1. Methotrexaat (laaggedoseerd)

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

Plaatsbepaling

- *Zie 9.2.*
- De foliumzuurantagonist methotrexaat wordt in lage dosis (tot maximaal 25 mg per week) aangewend bij reumatoïde artritis[13] en psoriatische artritis[24] . Het wordt ook gebruikt bij ernstige gevallen van inflammatoir darmlijden (*zie 3.7.*) en psoriasis (*zie 15.8.*), en bij sommige systeemziekten[15] .
- In hoge doses wordt het gebruikt als antitumoraal middel[15] en bij extra-uteriene zwangerschap[25] (*zie 13.1.2.1.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

Hier worden de indicaties bij lage doses vermeld:

- Actieve reumatoïde artritis.
- Polyartritische 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 drie maanden na het stoppen van de behandeling van de man [*zie Folia mei 2024*].

- **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

- Frequente 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. Sommige bronnen raden aan om geen foliumzuur te nemen de dag waarop methotrexaat wordt genomen, maar dat is niet gebaseerd op klinisch bewijs en het zou de patiënt in verwarring kunnen brengen.

Posol.
Per os: startdosis van 7,5 mg **1x/week**, op te bouwen binnen een periode van 4 à 6 weken tot de therapeutische dosis van 20 à 25 mg **1x/week**

EMTHEXATE (Teva)
methotrexaat
inj. oploss./inf. oploss. (conc.) i.m./i.v./i.thec./i.arter./i.ventr. [flac.]
1 x 5 mg / 2 ml R/ a 12,61 €

LEDERTREXATE (Pfizer)
methotrexaat (dinatrium)
tabl.
30 x 2,5 mg R/ a 9,55 €
inj. oploss./inf. oploss. (conc.) i.m./i.v./i.thec./i.arter./i.ventr. [flac.]
5 x 5 mg / 2 ml R/ a 28,26 €

METHOFILL (Accord)
methotrexaat (dinatrium)
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 7,5 mg / 0,15 ml U.H. [13 €]
1 x 10 mg / 0,2 ml U.H. [15 €]
1 x 12,5 mg / 0,25 ml U.H. [16 €]
1 x 15 mg / 0,3 ml U.H. [17 €]
1 x 17,5 mg / 0,35 ml U.H. [19 €]
1 x 20 mg / 0,4 ml U.H. [21 €]
1 x 22,5 mg / 0,45 ml U.H. [22 €]
1 x 25 mg / 0,5 ml U.H. [22 €]
1 x 27,5 mg / 0,55 ml U.H. [25 €]
1 x 30 mg / 0,6 ml U.H. [27 €]

METOJECT (Pharmanovia)
methotrexaat (dinatrium)
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
12 x 7,5 mg / 0,15 ml R/ h !
173,88 €
12 x 10 mg / 0,2 ml R/ h !
196,58 €
12 x 12,5 mg / 0,25 ml U.H. [194 €]
12 x 15 mg / 0,3 ml R/ h !
225,73 €
12 x 17,5 mg / 0,35 ml U.H. [230 €]

12 x 20 mg / 0,4 ml R/ h !	12 x 25 mg / 0,5 ml R/ h !
270,04 €	288,48 €

9.2.2. Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine is een conventionele *disease modifying antirheumatic drug* (csDMARD).

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 erythematodes*, 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

- De gegevens over gebruik van hydroxychloroquine tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Toch kan de risico-batenverhouding gunstig zijn bij vrouwen met goed gecontroleerde systemische lupus erythematodes. 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.[26]

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 het starten van de behandeling en nadien jaarlijks volgens de SKP, aangezien 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.

Posol. 200 mg 1 tot 2x/dag

PLAQUENIL (Sanofi Belgium)
hydroxychloroquine, sulfaat
filmomh. tabl.
100 x 200 mg R/ b ○ 15,59 €

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 Ic. 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).

ARAVA (Sanofi Belgium)
leflunomide
filmomh. tabl.
100 x 10 mg R/ b ! 79,57 €
100 x 20 mg R/ b ! 90,11 €

LEFLUNOMIDE (Pharmanovia)
leflunomide
filmomh. tabl.
100 x 10 mg R/ b ! 78,21 €
100 x 15 mg R/ b ! 83,40 €
filmomh. tabl. (deelb. kwantit.)

MEDAC
100 x 20 mg R/ b ! 88,57 €

LEFLUNOMIDE SANDOZ (Sandoz)
leflunomide
filmomh. tabl.
100 x 10 mg R/ b ! 78,21 €
filmomh. tabl. (deelb. kwantit.)
100 x 20 mg R/ b ! 88,57 €

9.3. Jicht

Plaatsbepaling

- Behandeling van jichtaanval
  - Het is belangrijk de behandeling van de aanval zo vroeg mogelijk te starten.[27]
  - NSAID's zijn waarschijnlijk de behandeling met de beste risico-batenverhouding als er geen contra-indicaties zijn.[27]
  - 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 maximaal 2 mg/dag even werkzaam als een klassieke dosis (tot 4 mg/dag), met minder ongewenste effecten [*zie Folia juni 2010*].[28]
  - Prednisolon of methylprednisolon (30 à 35 mg 1 x/dag gedurende 5 dagen) is een alternatief[27], 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 corticosteroïden is een optie[29], bijvoorbeeld bij onvoldoende effect of contra-indicatie voor NSAID's of orale corticosteroïden.
  - 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 corticosteroïden gecontra-indiceerd zijn of slecht verdragen worden.[29] Men moet rekening houden met de potentiële ernstige ongewenste effecten[30] en de zeer hoge kostprijs.
- Preventie van jichtaanval
  - Er is geen sterk bewijs dat een specifiek dieet gunstig is (voor uricemie of voor de preventie van jichtaanval). Toch blijft een gezonde en evenwichtige voeding altijd aanbevolen. Obesitas en overmatig alcoholgebruik kunnen aanvallen en symptomen verergeren.
  - Bij hyperuricemie zonder symptomen is behandeling niet aangewezen.[27] Hyperuricemie is geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico[31] maar er is geen bewijs dat het cardiovasculair risico daalt door de hyperuricemie te behandelen.[32]
  - Bij recidiverende jichtaanvallen (≥ 2 per jaar) of bij aanwezigheid van tophi kan men ter preventie een xanthine-oxidase-inhibitor (allopurinol, febuxostat) toedienen.[31] 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[31] of wanneer recidieven optreden tijdens gebruik van deze middelen. Probenecid kan alleen magistraal voorgeschreven worden (250 mg 2x/dag, progressief te verhogen tot 1 g 2x/dag).
- Bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten worden allopurinol, febuxostat of rasburicase gebruikt voor de preventie en behandeling van acute hyperuricemie.[33]

- Net als bij jongere patiënten blijft een gezonde en evenwichtige voeding aanbevolen.
- Wat de preventie van jichtaanvallen betreft, is het bewijs voor de werkzaamheid van geneesmiddelen die inwerken op de uricemie relatief beperkt en de mogelijke toxiciteit van die moleculen kan soms hoog zijn, vooral bij oudere patiënten. Daarom is de urinezuurverlagende behandeling beperkt tot gevallen waarin de jichtdiagnose bewezen is en een duidelijke klinische impact heeft (meer dan 2 crises per jaar of aanwezigheid van tophus).
- Voor de behandeling van pijn tijdens een jichtaanval is de werkzaamheid en de relatieve werkzaamheid van NSAID's, colchicine en methylprednisolon weinig of slecht geëvalueerd bij oudere patiënten. Het is dus moeilijk om een voorkeur te bepalen. De keuze moet voor elke individuele patiënt worden gemaakt op basis van de mogelijke ongewenste effecten en het voordeel tijdens eerdere behandelingen van jichtaanvallen.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg***.** Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Er worden ook andere geneesmiddelen geselecteerd voor de behandeling van jicht bij de oudere patiënten. We verwijzen naar *5.4.* en *9.1.1.*

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.[34]
- Het wordt soms, op basis van verschillende gerandomiseerde studies, ook gebruikt bij recidiverende pericarditis[35] (*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 azoöspermie.
- 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*].

Bijzondere voorzorgen

- **Colchicine heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge** en moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij ouderen en bij nier- (zie dosering) of leverfunctiestoornissen.
- Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is colchicine gecontra-indiceerd.

Posol.

Behandeling van acute jichtaanval:

- Start zo snel mogelijk met colchicine.
- Normale nierfunctie: begin binnen de eerste 12 uur met 1 mg, 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, begin met een dosis van 0,5 mg.
- In geval van matige nierinsufficiëntie: 0,5 mg om de twee dagen. De behandelingsperiode moet zo kort mogelijk zijn.
- 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.

COLCHICINE OPOCALCIUM (Mayoly)
colchicine
tabl. (deelb. kwantit.)
20 x 1 mg R/ b ○ 10,46 €

9.3.2. Xanthine-oxidase-inhibitoren

Allopurinol en febuxostat inhiberen de vorming van urinezuur.

Plaatsbepaling

- *Zie 9.3.*

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 (tumorlysissyndroom).
- Allopurinol: ook preventie van nierstenen.

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 (≤ 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 corticosteroïden).
- 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 overgevoeligheidssysndroom, 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.

Allopurinol

Posol. - beginnen met 100 mg 1x/dag - verhogen in functie van de uricemie tot 600 mg/dag in 1 à 2 doses

ALLOPURINOL EG (EG)
allopurinol
tabl. (deelb. kwantit.)
90 x 300 mg R/ b 10,55 €

ALLOPURINOL SANDOZ (Sandoz)
allopurinol
tabl. (deelb. niet kwantit.)
100 x 100 mg R/ b 7,89 €
100 x 300 mg R/ b 11,02 €

ALLOPURINOL TEVA (Teva)
allopurinol

tabl.
100 x 100 mg R/ b 7,89 €
100 x 300 mg R/ b 10,71 €

ZYLORIC (SMB)
allopurinol
tabl. (deelb. kwantit.)
100 x 100 mg R/ b 7,79 €
100 x 100 mg R/ 7,39 €
90 x 300 mg R/ b 10,37 €
90 x 300 mg R/ 10,08 €

Febuxostat

Posol.
80 mg, in functie van de uricemie tot 120 mg 1x/dag

ADENURIC (Menarini)
febuxostat
filmomh. tabl.
28 x 80 mg R/ b 19,38 €
84 x 80 mg R/ b 31,17 €
28 x 120 mg R/ b 19,38 €
84 x 120 mg R/ b 31,17 €

FEBURIK (SMB)
febuxostat
omh. tabl. (deelb. kwantit.)
84 x 80 mg R/ b 31,17 €

FEBUXOSTAT AB (Aurobindo)
febuxostat
filmomh. tabl.
84 x 80 mg R/ b 29,34 €

FEBUXOSTAT EG (EG)
febuxostat
filmomh. tabl. (deelb. kwantit.)
84 x 80 mg R/ b 30,42 €
filmomh. tabl.
84 x 120 mg R/ b 30,42 €

FEBUXOSTAT VIATRIS (Viatris)
febuxostat
filmomh. tabl.
84 x 80 mg R/ b 31,17 €
84 x 120 mg R/ b 31,17 €

9.3.3. Uricosurica

Plaatsbepaling

- Uricosurica kunnen nuttig zijn voor de preventie van jichtaanvallen wanneer allopurinol of febuxostat[36] niet verdragen worden of wanneer recidieven optreden tijdens gebruik van deze middelen. In België is enkel probenecid in magistrale bereiding beschikbaar (250 mg 2x/dag, progressief te verhogen tot 1 g 2x/dag).[37]

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.[33]

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.

FASTURTEC (Sanofi Belgium)
rasburicase [biosynthetisch]
inf. oploss. conc. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + amp.]
3 x 1,5 mg + 1 ml solv. U.H. [149 €]
1 x 7,5 mg + 5 ml solv. U.H. [249 €]

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[11] .
- 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.*).[38 39]
- Verschillende studies stellen het gebruik van paracetamol als eerste keuze voor de behandeling van artrosepijnen in vraag [*zie Folia november 2016*].[39] 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[39] , vooral indien een inflammatoire component aanwezig is, maar systematisch gebruik lijkt risicovol, zeker bij oudere patiënten. Om de ongewenste effecten van een orale NSAID te vermijden, zal men de duur van het gebruik kort houden en een maagbeschermende behandeling overwegen (zie ook de *rubriek "Oudere patiënten"*).
- Zwakwerkende opioïden zoals tramadol zijn controversieel bij de behandeling van artrosepijn [*zie Folia februari 2019*].[11] Soms wordt het gebruik voorgesteld voor een korte periode of 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.[11] 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*].

- Cannabinoïden: er is geen hard bewijs voor de werkzaamheid van cannabinoïden bij chronische artrosepijn.
- Chondroïtine en glucosamine *per os* worden (vaak in combinatie) voorgesteld voor de behandeling van gonartrose. Geen enkele methodologisch sterke studie kon een gunstig effect op de artrosepijn bevestigen.[11] 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 corticosteroïden hebben op korte termijn een bewezen gunstig effect op de pijn en ontsteking bij inflammatoire opstoten van gonartrose[11] en bij schouderartrose.[40] Het infectierisico en het mogelijk ongunstig effect op het kraakbeen bij repetitief gebruik moeten afgewogen worden tegenover de symptomatische winst.[11]
- 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*].[11]

- Bij oudere patiënten is de aanpak van artrose dezelfde als bij jongere patiënten en vormen algemene, niet-medicamenteuze maatregelen zoals lichaamsbeweging de basis van de behandeling (zie de *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Om artrosepijn te verlichten blijft paracetamol de bevoorrechte keuze als geneesmiddel bij oudere patiënten, omdat het een gunstiger profiel heeft dan NSAID's wat ongewenste effecten betreft, *zie 8.2.1.*.
- Het gebruik van orale NSAID's, die een iets betere werkzaamheid toonden dan paracetamol, dient te worden beperkt in de tijd vanwege hun mogelijke ongewenste effecten. Maagbescherming met een PPI wordt aanbevolen bij patiënten van 65 jaar en ouder, vooral in geval van comorbiditeiten of een voorgeschiedenis van ulcus pepticum (*zie 9.1.*, *rubriek "Oudere patiënten"*).
- Topische NSAID's zijn even effectief als orale NSAID's bij artrosepijn aan de knieën of de handen en verdienen de voorkeur bij die indicaties vanwege hun gunstiger veiligheidsprofiel (*zie 9.1.*, *rubriek "Oudere patiënten"*).
- De opioïden, die bij artrosepijn geen bewezen grotere werkzaamheid hebben ten opzichte van de niet-opioïden, leiden tot meer mogelijk ernstige ongewenste effecten, vooral bij oudere patiënten met polyfarmacie. Ze moeten zoveel mogelijk worden vermeden bij ouderen (*zie 8.3.*).
- De geneesmiddelen die in het *Formularium Ouderenzorg* geselecteerd zijn voor de behandeling van artrose kunnen geraadpleegd worden in hoofdstukken *5.4.*, *8.2.*, *8.3.* en *9.1.* Geen enkel van de in dit subhoofdstuk besproken geneesmiddelen (glucosamine, hyaluronzuur, fytotherapie) is geselecteerd in het Formularium Ouderenzorg, omwille van een gebrek aan bewijs van een gunstige risico-batenverhouding (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).

9.4.1. Glucosamine

Posol. 1 à 1,2 g 1x/dag eventueel te verdelen over 2 of 3 doses

Plaatsbepaling

- *Zie 9.4.*

Contra-indicaties

- Allergie voor schaaldieren.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last, hepatitis.
- Hoofdpijn, vermoeidheid
- Allergische reacties zoals rash, angio-oedeem, urticaria, acute interstitiële nefropathie, zelden.

DOLENIO (Blue Bio Pharmaceuticals)
glucosamine (sulfaat-natriumchloride) [schaaldieren]
filmomh. tabl. (deelb. niet kwantit.)
90 x 1.178 mg 30,00 €

DONACOM (Cooper Consumer Health)
glucosamine (sulfaat-natriumchloride) [schaaldieren]
oploss. (pdr., zakjes)
30 x 1.178 mg 18,00 €
90 x 1.178 mg 39,95 €

GLUCOSAMINE PHARMA NORD (Pharma Nord)
glucosamine (sulfaat-kaliumchloride) [schaaldieren]
harde caps.
90 x 400 mg 13,50 €
270 x 400 mg 32,85 €

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.

HYALGAN (Kela)
hyaluronaat, natrium
inj. oploss. i.artic. [voorgev. spuit]
1 x 20 mg / 2 ml R/ 33,70 €

9.4.3. Fytotherapie

Plaatsbepaling

- *Zie 9.4.*

Ongewenste effecten

- *Harpagophytum*: gastro-intestinale stoornissen, allergische huidreacties.

ATROSANMED (A.Vogel)
Harpagophytum procumbens, droog extract
filmomh. tabl.
60 x 480 mg 24,95 €

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, maar ook andere factoren kunnen belangrijk zijn.[41] 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).[41] [42] Bij ouderen met een hoog valrisico moet het stoppen van slaapmiddelen en psychofarmaca ook besproken worden.[41]
  - Valpreventie: een multifactoriële aanpak lijkt effectief te zijn om het aantal valincidenten te verminderen, evenals de verwondingen die door vallen worden veroorzaakt (het bewijs is zwakker wanneer het om fracturen gaat).[43] Bepaalde geneesmiddelen verhogen het risico op vallen en het stoppen ervan zou ook besproken moeten worden: opioïden, antipsychotica, anxiolytica, hypnotica en sedativa, antidepressiva en geneesmiddelen die orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken of verergeren (zie ook Auditorium: *e learning Geneesmiddelen en valrisico*).
  - Er is geen consensus over het nut van een systematische screening op osteoporose of over de drempels om een behandeling te starten.
  - Na een niet-traumatische fractuur, bij een lage botdensiteit (T-score ⩽ -2,5), bij langdurig gebruik van corticosteroïden of bij een hoog 10-jaarsrisico van osteoporotische fractuur (FRAX-algoritme: *www.shef.ac.uk/FRAX*) is medicamenteuze profylaxe te overwegen.[42]
  - 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.[44] Deze associatie zonder andere medicatie geeft een lichte bescherming bij geïnstitutionaliseerde ouderen, maar ze is onvoldoende in secundaire preventie (d.w.z. na fractuur).[45] De therapietrouw voor calciuminname is slecht[46] . Rapporten over een mogelijk verband tussen calciumsupplementen en verhoogd risico van myocardinfarct werden niet bevestigd en blijft controversieel [*zie Folia juni 2017*].[42]
  - Alle studies die de behandelingen voor osteoporose evalueren (bisfosfonaten, raloxifeen, teriparatide, denosumab en romosozumab) werden uitgevoerd bij patiënten die ook vitamine D- en calciumsupplementen gebruikten. Bisfosfonaten zijn de geneesmiddelen die het meest gebruikt worden bij osteoporose.[47] 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[47] , met de andere bisfosfonaten enkel een vermindering van het aantal wervelfracturen (waarvan 2/3 asymptomatisch).[47] 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[47] maar preventie van symptomatische fracturen is niet bewezen bij chronische behandeling, en het risico van ongewenste effecten, hoewel zeldzaam (kaakbeennecrose en atypische subtrochanterische femurfracturen), stijgt. Met sommige bisfosfonaten is een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroïden vastgesteld [*zie Folia juni 2017*].[47] Bisfosfonaten worden ook gebruikt bij sommige hematologische aandoeningen en bij botmetastasen.[48]

- Raloxifeen, een selectieve oestrogeenreceptor-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.[42]
- Teriparatide had in enkele klinische studies een gunstig effect op wervelfracturen en op bepaalde niet-wervelfracturen. Met teriparatide is een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroïden vastgesteld.[49] Wegens optreden van osteosarcoom bij ratten wordt het maximaal 24 maanden gebruikt, en dit enkel bij patiënten met een zeer hoog risico op fracturen of die met een behandeling tegen botresorptie toch fracturen blijven krijgen of veel botverlies blijven hebben.[42] Eventueel kan na de teriparatide-behandeling een bisfosfonaatbehandeling herstart worden.
- 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.[42] 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 omstreden wegens het risico van trombo-embolie en een licht toegenomen risico van borstkanker en van endometriumcarcinoom (*zie Folia augustus 2020*, *Folia november 2020*, *Folia januari 2025 en 6.3.*).[47 50]
- Fyto-oestrogenen[42] (*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[51] , risedronaat[52] , zoledronaat[47]), voor teriparatide[47] en voor denosumab[53] bestaan gegevens over een gunstig effect op de botdensiteit; een beperkt gunstig effect op wervelfracturen is vastgesteld met teriparatide en met de bisfosfonaten.[47 51 52 54] Het effect op niet- wervelfracturen is voor geen enkele behandeling bewezen.[55]

- 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.[56]

- Bij ouderen is de aanpak van osteoporose dezelfde als bij jongere patiënten (zie de *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Fracturen gaan bij oudere patiënten gepaard met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit.
- Het verlies van botmineraaldichtheid, de prevalentie van cognitieve stoornissen en het valrisico nemen toe met de leeftijd. Dit zijn belangrijke risicofactoren voor fracturen, vooral voor bewoners van woonzorgcentra, en het is essentieel om deze te evalueren. Bij ouderen met een hoog valrisico moet het stoppen van slaapmiddelen en psychofarmaca ook besproken worden.[41]
- De optimale aanpak van osteoporose bij oudere bewoners in specifieke klinische situaties (bijvoorbeeld

bij gevorderde dementie, multimorbiditeit en sterk verminderde mobiliteit) is niet vastgesteld, gezien het gebrek aan hard bewijs. Een geïndividualiseerde beslissing, waarbij ook wordt gekeken naar de levensverwachting, de zorgdoelen en andere persoonlijke factoren, zou de therapeutische keuzes moeten sturen.
- Bij een fractuur is het essentieel om de medicamenteuze behandeling te herzien, om rekening te houden met de geneesmiddelen die het risico op fracturen verhogen en zo snel mogelijk een osteoporosebehandeling te starten.
- Bisfosfonaten en denosumab, in combinatie met vitamine D en calcium (*zie 9.5.1.* en *14.2.1.2. rubrieken "Oudere patiënten"*), zijn effectief in de preventie van wervelfracturen en niet-wervelfracturen bij vrouwen met bewezen osteoporose.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

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*].[42]

- *Zie ook 9.5.*.
- De therapietrouw voor calciuminname is slecht, vooral bij ouderen, en zou een belangrijk aandachtspunt moeten zijn. Veel (oudere) personen verteren de calciumcarbonaatcapsules niet goed, de calciumcitraatcapsules zijn mogelijk iets beter verteerbaar[57] (maar die zijn groter voor dezelfde hoeveelheid calcium).
- Een drempelwaarde voor vitamine D die beschermt tegen fracturen is niet universeel aanvaard en het nut van een systematische dosis vitamine D, onder meer bij oudere personen, is niet vastgesteld.
- Het toedienen van een vitamine D-supplement (800 IE tot 2000 IE/dag) met voldoende calciuminname (1200 IE/dag) kan het risico op osteoporotische fracturen verminderen bij oudere, geïnstitutionaliseerde personen.
- Toediening van vitamine D3 (cholecalciferol) + calcium vermindert de valfrequentie bij oudere, al dan niet geïnstitutionaliseerde personen met lage vitamine D-waarden.

- Er is geen bewijs voor het systematisch toedienen van vitamine D3 + calciumsupplementen aan oudere, niet-geïnstitutionaliseerde personen zonder geïdentificeerde osteoporose.
- Alle studies die de osteoporosebehandelingen evalueren, werden uitgevoerd bij patiënten die ook vitamine D + calciumsupplementen namen.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het *Formularium Ouderenzorg*. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

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 (0,5 g elementair calcium = 1,25 g calcium carbonaat).

Calcium

Posol. *zie rubriek "Dosering"*

CACIT (Theramex)
calcium (carbonaat)
bruistabl.
20 x 500 mg 5,50 €
30 x 1.000 mg 15,10 €

CALCI-CHEW (Orifarm Generics)
calcium (carbonaat)
kauwtabl.
120 x 500 mg 27,61 €

Calcium en vitamine D

CACIT VITAMINE D3 (Theramex)
calcium (carbonaat) 500 mg
colecalciferol 440 IE
bruisgran. (zakjes)
30 10,50 €

calcium (carbonaat) 1.000 mg
colecalciferol 880 IE
bruisgran. (zakjes)
30 18,59 €
90 43,65 €

CACIT VITAMINE D3 (Impexeco)
calcium (carbonaat) 1.000 mg
colecalciferol 880 IE
bruisgran. (zakjes)
30 18,59 €

(parallelinvoer)
90 45,00 €

D-CURE CALCIUM (SMB)
calcium (carbonaat) 1.000 mg
colecalciferol 1.000 IE
kauwtabl. (deelb. kwantit.)
84 38,31 €

D-VITAL (Will-Pharma)
calcium (carbonaat) 500 mg
colecalciferol 440 IE
bruisgran. (zakjes) Orange
30 16,99 €
calcium (carbonaat) 1.000 mg
colecalciferol 880 IE
kauwtabl. (deelb. kwantit.) Forte Orange
90 37,75 €
bruisgran. (zakjes) Forte Citron
30 20,33 €
90 45,00 €
bruisgran. (zakjes) Forte Orange
30 20,33 €

SANDOZ CALCIUM D3 (Sandoz)
calcium (carbonaat) 1.000 mg
colecalciferol 880 IE
kauwtabl. (deelb. kwantit.)
90 30,99 €

STEOVIT (Orifarm Generics)
calcium (carbonaat) 500 mg
colecalciferol 200 IE
kauwtabl. D3 Sinaasappel
60 16,21 €
180 37,03 €
calcium (carbonaat) 500 mg
colecalciferol 400 IE
kauwtabl. D3 Citroen
60 16,81 €
180 37,18 €
calcium (carbonaat) 1.000 mg
colecalciferol 800 IE
kauwtabl. Forte Citroen
28 15,87 €
84 37,86 €
90 37,86 €
calcium (carbonaat) 1.000 mg
colecalciferol 880 IE
bruistabl. Forte Sinaasappel
30 17,02 €
90 39,92 €

STEOVIT (Impexeco)
calcium (carbonaat) 1.000 mg
colecalciferol 800 IE
kauwtabl. Forte Citroen
90 37,86 €
(parallelinvoer)

STEOVIT (Orifarm Belgium)
calcium (carbonaat) 1.000 mg
colecalciferol 800 IE
kauwtabl. Forte Citroen
90 39,43 €
(parallelinvoer)

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 corticosteroïden: 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.
- Tandabcessen.
- Risedronaat en 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 kaakbeennecrose 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 kaakbeennecrose 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 hydratie, zeker bij patiënten die diuretica gebruiken.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op zoutarm dieet. Een observationele studie geeft een signaal van verhoogd hartlijden en sterfte bij gebruik van geneesmiddelen met hoog natriumgehalte [*zie Folia mei 2023*].

Toediening en posologie

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

Alendronaat

Posol. osteoporose bij postmenopauzale vrouwen, bij de man en door corticosteroïdbehandeling: 10 mg/dag (niet meer gecommercialiseerd sinds november 2024) of 70 mg eenmaal per week

ALENDRONATE EG (EG) alendroninezuur (natrium) tabl.	4 x 70 mg R/ b ⊖ 13,60 € 12 x 70 mg R/ b ⊖ 24,21 €	*ALENDRONATE EG (PI-Pharma)* alendroninezuur (natrium) tabl.

12 x 70 mg R/ b 24,21 €
(parallelinvoer)

ALENDRONATE TEVA (Teva)
alendroninezuur (natrium)
tabl.
12 x 70 mg R/ b 23,42 €

ALENDRONATE VIATRIS (Viatris)
alendroninezuur (natrium)
tabl.
12 x 70 mg R/ b 24,21 €

FOSAMAX (Organon)
alendroninezuur (natrium)
tabl. Wekelijks
12 x 70 mg R/ b 24,21 €

Ibandronaat

Posol.
osteoporose bij postmenopauzale vrouwen:
- *per os*: 150 mg eenmaal per maand
- *intraveneus*: 3 mg eenmaal per 3 maanden

BONVIVA (Pharmanovia)
ibandroninezuur (natrium)
filmomh. tabl.
3 x 150 mg R/ b 26,61 €
inj. oploss. i.v. [voorgev. spuit]
1 x 3 mg / 3 ml R/ b 31,84 €

IBANDRONATE EG (EG)
ibandroninezuur (natrium)
filmomh. tabl.
3 x 150 mg R/ b 26,61 €
inj. oploss. i.v. [voorgev. spuit]
1 x 3 mg / 3 ml R/ b 30,70 €

IBANDRONIC ACID ACCORD (Accord)
ibandroninezuur (natrium)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 2 mg / 2 ml U.H. [46 €]
1 x 6 mg / 6 ml U.H. [91 €]

Pamidronaat

PAMIDRONAATDINATRIUM HOSPIRA (Hospira)
pamidronaat, dinatrium
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]
5 x 15 mg / 5 ml U.H. [86 €]
1 x 30 mg / 10 ml U.H. [34 €]
1 x 60 mg / 10 ml U.H. [69 €]
1 x 90 mg / 10 ml U.H. [103 €]

PAMIDRONATE EG (EG)
pamidronaat, dinatrium
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 15 mg / 5 ml U.H. [14 €]
1 x 30 mg / 10 ml U.H. [28 €]
1 x 60 mg / 20 ml U.H. [56 €]
1 x 90 mg / 30 ml U.H. [85 €]

Risedronaat

Posol.
osteoporose bij postmenopauzale vrouwen, bij de man en door corticosteroïdbehandeling: 5 mg/dag of 35 mg eenmaal per week

ACTONEL (Theramex)
risedronaat, natrium
filmomh. tabl.
84 x 5 mg R/ b 29,21 €
filmomh. tabl. Wekelijks
12 x 35 mg R/ b 29,21 €

RISEDRONAAT SANDOZ (Sandoz)
risedronaat, natrium
filmomh. tabl.
12 x 35 mg R/ b 28,19 €
16 x 35 mg R/ b 36,50 €
28 x 35 mg R/ 20,50 €

RISEDRONAAT SANDOZ (Abacus)
risedronaat, natrium
filmomh. tabl.
12 x 35 mg R/ b 28,19 €
(parallelinvoer)

Zoledronaat

Posol.
- osteoporose bij postmenopauzale vrouwen, bij de man en door corticosteroïdbehandeling: intraveneus 5 mg eenmaal per jaar
- ziekte van Paget: intraveneus 5 mg eenmalig

ACLASTA (Sandoz)
zoledroninezuur
inf. oploss. i.v. [flac.]
1 x 5 mg / 100 ml R/ b ! ⊖ 159,07 €

ACLASTA (Abacus)
zoledroninezuur
inf. oploss. i.v. [flac.]
1 x 5 mg / 100 ml R/ b ! ⊖ 152,74 €
(parallelle distributie)

ZOLEDRONATE EG (EG)
zoledroninezuur
inf. oploss. i.v. [flac.]
1 x 5 mg / 100 ml R/ b ! ⊖ 159,07 €

ZOLEDRONIC ACID SANDOZ (Sandoz)
zoledroninezuur
inf. oploss. i.v. [flac.]
1 x 4 mg / 100 ml R/ b ! ⊖ 112,05 €

ZOLEDRONINEZUUR ALTAN (Pharmanovia)
zoledroninezuur
inf. oploss. i.v. [zak]
1 x 4 mg / 100 ml R/ b ! ⊖ 112,05 €
1 x 5 mg / 100 ml R/ b ! ⊖ 159,07 €

ZOLEDRONINEZUUR FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)
zoledroninezuur
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
4 x 4 mg / 5 ml U.H. []

ZOLEDRONINEZUUR MYLAN (Viatris)
zoledroninezuur
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 4 mg / 5 ml R/ b ! ⊖ 112,04 €

ZOMETA (Phoenix Labs Unlimited Company)
zoledroninezuur
inf. oploss. i.v. [flac.]
1 x 4 mg / 100 ml R/ b ! ⊖ 107,22 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 4 mg / 5 ml R/ b ! ⊖ 107,22 €

Bisfosfonaat + vitamine D

Posol.
osteoporose: 1 tabl. per week

FOSAVANCE (Organon)
alendroninezuur (natrium) 70 mg
colecalciferol 2.800 IE
tabl.
12 R/ b ⊖ 24,91 €
alendroninezuur (natrium) 70 mg
colecalciferol 5.600 IE
tabl.
12 R/ b ⊖ 24,91 €

Bisfosfonaat + calcium + vitamine D

Posol.
osteoporose:
inname I: 1 tabl. 1x/dag op dag 1
inname II: 1 zakje 1x/dag vanaf dag 2 tot dag 7

ACTONEL COMBI D (Theramex)
inname I
risedronaat, natrium 35 mg

filmomh. tabl. (1)
inname II
calcium (carbonaat) 1.000 mg
colecalciferol 800 IE
bruisgran. (zakjes) (6)
12 x R/ b ⊖ 29,28 € (1+6)

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

- *Zie 9.5.*.
- Raloxifeen heeft in het kader van postmenopauzale osteoporose een beperkte plaats.[42] 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.[58]
- 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, grieperig beeld, hoofdpijn, gastro-intestinale klachten: frequent.
- Kuitkrampen, enkeloedeem.
- Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident; hypertensie.

Raloxifeen

Posol. 60 mg 1x/dag

EVISTA (Substipharm)
raloxifeen, hydrochloride
filmomh. tabl.
84 x 60 mg R/ b ⊖ 33,79 €

9.5.4. Teriparatide

Teriparatide is het recombinante parathyroïdhormoon.

Plaatsbepaling

- *Zie 9.5.*.
- Teriparatide had in enkele klinische studies een gunstig effect op wervelfracturen en op niet-

wervelfracturen. Wegens optreden van osteosarcoom bij ratten wordt het maximaal 24 maanden gebruikt, en dit enkel bij hoogrisicopatiënten en na falen van bisfosfonaattherapie.[42] Eventueel kan na de teriparatide-behandeling een bisfosfonaatbehandeling herstart worden. Met teriparatide is een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroïden vastgesteld.[49]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Ernstige postmenopauzale osteoporose bij falen van de andere middelen.
- Osteoporose bij de man.
- Osteoporose bij chronische behandeling met corticosteroïden bij vrouwen en mannen met een verhoogd risico van fracturen.
- Voor sommige van deze biologische geneesmiddelen zijn één of meerdere biosimilars beschikbaar. Biosimilars hebben niet noodzakelijk alle indicaties van het referentieproduct (*zie Inl.3.*).

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.

FORSTEO (Eli Lilly)
teriparatide [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
1 x 28 dos. 20 µg / 1 dos. R/ b
268,05 €

FORSTEO (Orifarm Belgium)
teriparatide [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
1 x 28 dos. 20 µg / 1 dos. R/ b
268,05 €
(parallelle distributie)

SONDELBAY (Accord)
teriparatide [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
1 x 28 dos. 20 µg / 1 dos. R/ b
268,05 €

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

- *Zie 9.5.*.
- 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.[42] 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.
- Het stoppen van de behandeling met denosumab is geassocieerd met een verlies van botdensiteit en een verhoogd risico op wervelfracturen. Er wordt meteen een alternatieve behandeling tegen botresorptie gestart.
- *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 corticosteroïden 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 kaakbeennecrose 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 kaakbeennecrose), zeker bij gebruik van hoge doses.
- Om het risico van hypocalciëmie en kaakbeennecrose 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 dyalyse 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.

PROLIA (Amgen)
denosumab [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 60 mg / 1 ml R/ b ! 182,72 €

XGEVA (Amgen)
denosumab [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [flac.]
1 x 120 mg / 1,7 ml R/ b ! 302,80 €
4 x 120 mg / 1,7 ml R/ b ! 1.179,06 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 120 mg / 1 ml R/ b ! 302,80 €
4 x 120 mg / 1 ml R/ b ! 1.179,06 €

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

- *Zie 9.5.*.
- 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 (kaakbeennecrose, 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 blijft het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) dit nauw opvolgen in het kader van geneesmiddelenbewaking en een specifieke studie is momenteel aan de gang.
- Wegens het risico van kaakbeennecrose, 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.

Posol. 210 mg in 2 subcutane inspuitingen eenmaal per maand gedurende 12 maanden

EVENITY (UCB)
romosozumab [biosynthetisch]
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
2 x 105 mg / 1,17 ml R/ b ! ○ 470,84 €

9.6. Diverse middelen bij osteo-articulaire aandoeningen

Sferoïden van autologe chondrocyten worden niet meer gecommercialiseerd sinds september 2024.

Plaatsbepaling

- Dibotermine alfa is een botweefselinducerend eiwit gebruikt bij orthopedische ingrepen.[59]
- Sferoïden van autologe chondrocyten zijn aggregaten van chondrocyten die genomen zijn bij de patiënt door arthroscopie, ex vivo vermeerderd, en dan opnieuw geïmplanteerd. Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor artrose van de knie.[60]

INDUCTOS (Medtronic Biopharma)
dibotermine alfa [biosynthetisch]
i.laes. implantatiematrix (pdr. + solv. + matrix)
1 x 12 mg + 8 ml solv. U.H. [2.385 €]

Referentielijst

1. **Dynamed**, *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Overview > Mechanism of Action*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-overview#GUID-DD2EC75F-E939-4B9A-AE0A-F1AABEFC26C6 (geraadpleegd op 2024-01-30)
2. **Dynamed**, *Antipyretics for Fever in Children>Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antipyretics-for-fever-in-children (geraadpleegd op 2023-10-24)
3. **Dynamed**, *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Overview > General Considerations Prior to Initiating NSAIDs*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-overview#GUID-51CB9226-139E-4FEF-A065-8CAF7D47D1FB (geraadpleegd op 2024-01-30)
4. **BMJ Best Practice**, *Acute varicella-zoster>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/603/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)

5. **Dynamed**, *Antipyretics for Fever in Children>Recommendations*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antipyretics-for-fever-in-children#GUID-9D8C949A-2A0C-4A1D-877F-D5A30EF18571 (geraadpleegd op 2023-10-26)
6. **Dynamed**, *Topical NSAIDs>Adverse Effects>Adverse effects*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/topical-nsaids#ADVERSE_EFFECTS (geraadpleegd op 2023-10-26)
7. **Dynamed**, *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Overview>Contraindications and Precautions>Contraindications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-overview#TOPIC_XDB_44F_CSB (geraadpleegd op 2023-10-24)
8. **Verenso**, *Multidisciplinaire Richtlijn Pijn: Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Deel 1*, 2011, www.verenso.nl
9. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity (geraadpleegd op 2024-03-18)
10. **Yuan JQ**, *Systematic Review With Meta-Analysis: The Gastrointestinal Benefits of COX-2 Selective Inhibitors With Concomitant Use of Low-Dose Aspirin.*, Aliment Pharmacol Ther, 2016
11. **BMJ Best Practice**, *Osteoarthritis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/192/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
12. **BMJ Best Practice**, *Rheumatoid Arthritis> Management>Treatment algoritm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/105/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-26)
13. **BMJ Best Practice**, *Rheumatoid arthritis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/105/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
14. **van Ouwerkerk Lotte ; Verschueren Patrick ; Boers Maarten ; Emery Paul ; de Jong Pascal Hendrik Pieter ; Landewé Robert Bm ; Lems Willem ; Smolen Josef S ; Huizinga Tom Wj ; Allaart Cornelia F ; Bergstra Sytske Anne**, *Initial glucocorticoid bridging in rheumatoid arthritis: does it affect glucocorticoid use over time?*, Ann Rheum Dis, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37607810
15. **Dynamed**, *Methotrexate>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/methotrexate (geraadpleegd op 2023-10-16)
16. **Gravallese Ellen M ; Firestein Gary S**, *Rheumatoid Arthritis - Common Origins, Divergent Mechanisms.*, N Engl J Med, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36780677
17. **BMJ Best Practice**, *Axial Spondyloarthritis > Management > Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/366/management-approach (geraadpleegd op 2025-02-18)
18. **Dynamed**, *Hydroxychloroquine>Dosing/Administration>Dose Adjustments*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/hydroxychloroquine (geraadpleegd op 2023-10-26)
19. **Dynamed**, *Cyclosporine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/cyclosporine#GUID-8DE90455-ED88-4EFB-971E-74E7EC772CAC (geraadpleegd op 2023-10-26)
20. **Dynamed**, *Cyclosporine>Dosing/Administration>Non FDA-Labeled Indications>Rheumatoid arthritis (Severe), When patients have inadequate response to methotrexate*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/cyclosporine#RHEUMATOID_ARTHRITIS_SEVERE_WHEN_PATIENTS_HAVE_INADEQUATE_RESPONSE_TO_METHOTREXATE (geraadpleegd op 2023-10-26)
21. **Pazmino S ; Verschueren P ; Westhovens R**, *Does opioid-based pharmacotherapy have a place in rheumatoid arthritis therapy?*, Expert Opin Pharmacother, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34129419
22. **BMJ Best Practice**, *Ankylosing spondylitis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/366/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
23. **Deodhar Atul ; Van den Bosch Filip ; Poddubnyy Denis ; Maksymowych Walter P. ; van der Heijde Désirée ; Kim Tae-Hwan ; Kishimoto Mitsumasa ; Blanco Ricardo ; Duan Yuanyuan ; Li Yihan ; Pangan Aileen L. ; Wung Peter ; Song In-Ho**, *Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*, The Lancet, 2022,

https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01212-0|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673622012120?via%3Dihub
24. **BMJ Best Practice**, *Psoriatic arthritis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/524/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
25. **BMJ Best Practice**, *Ectopic pregnancy>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/174/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
26. **Alle G. ; Guettrot-Imbert G. ; Larosa M. ; Et al.**, *Hydroxychloroquine levels in pregnancy and materno-fetal outcomes in Systemic Lupus Erythematosus patients.*, 2024
27. **BMJ Best Practice**, *Gout>Mangement>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/13/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
28. **Dynamed**, *Gout - Management of Acute Flare>Anti-inflammatory Medications>Colchicine*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/gout-management-of-acute-flare#COLCHICINE (geraadpleegd op 2023-10-26)
29. **BMJ Best Practice**, *Gout>Mangement>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/13/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-26)
30. **Dynamed**, *Gout - Management of Acute Flare>Anti-inflammatory Medications>Interleukin-1 Blockers>Anakinra*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/gout-management-of-acute-flare#GUID-CA0F4409-606E-41C8-9EC1-5C9CF02CC7F1 (geraadpleegd op 2023-10-26)
31. **BMJ Best Practice**, *Gout>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/13/prevention (geraadpleegd op 2023-10-26)
32. **Mackenzie IS. ; Hawkey CJ. ; Ford I. ; Et al.**, *Allopurinol and cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: the ALL-HEART RCT and economic evaluation.*, Health Technol Assess., 2024
33. **Dynamed**, *Tumor Lysis Syndrome>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/tumor-lysis-syndrome#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2013-10-26)
34. **BMJ Best Practice**, *Familial Mediterranean fever>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1163/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
35. **BMJ Best Practice**, *Pericarditis>Management>Recommendations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000214/management-recommendations (geraadpleegd op 2023-10-26)
36. **BMJ Best Practice**, *Gout>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/13/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-26)
37. **error : authors is missing**, *Martindale: The complete drug reference > Probenecid*, 2009
38. **Worel**, *Prise en charge de la douleur chronique en première ligne de soins*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1239?searchTerm=douleur (geraadpleegd op 2017-09-05)
39. **BMJ Best Practice**, *Osteoarthritis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/192/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-26)
40. **NHG-Werkgroep**, *Artritis*, NHG, 2017
41. **Worel**, *La prévention des chutes chez les personnes âgées résidant à domicile*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1240?searchTerm=prevention%20chutes (geraadpleegd op 2023-10-18)
42. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-27)
43. **Logan Pip A ; Horne Jane C ; Gladman John R F ; Gordon Adam L ; Sach Tracey ; Clark Allan ; Robinson Katie ; Armstrong Sarah ; Stirling Sue ; Leighton Paul ; Darby Janet ; Allen Fran ; Irvine Lisa ; Wilson Ed C F ; Fox Chris ; Conroy Simon ; Mountain Gail ; McCartney Karen ; Godfrey Maureen ; Sims Erika**, *Multifactorial falls prevention programme compared with usual care in UK care homes for older people: multicentre cluster randomised controlled trial with economic evaluation*, BMJ, 2021, https://www.bmj.com/content/bmj/375/bmj-2021-066991.full.pdf
44. **Dynamed**, *Osteoporosis in Postmenopausal Women>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-postmenopausal-

women#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2023-10-27)
45. **Dynamed**, *Calcium and Vitamin D for Treatment and Prevention of Osteoporosis>Efficacy of Calcium and Vitamin D Supplementation for Bone Health>Overview*, 2023, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/calcium-and-vitamin-d-for-treatment-and-prevention-of-osteoporosis#GUID-A5A67959-9189-46B3-AFBE-1EC72B671A21
46. **Dynamed**, *Calcium and Vitamin D for Treatment and Prevention of Osteoporosis>Efficacy of Calcium and Vitamin D Supplementation for Bone Health>Efficacy after Menopause>Calcium Supplementation*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/calcium-and-vitamin-d-for-treatment-and-prevention-of-osteoporosis#CALCIUM_IN_POSTMENOPAUSAL_WOMEN (geraadpleegd op 2023-10-27)
47. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/treatment-algorithm#! (geraadpleegd op 2023-10-27)
48. **Dynamed**, *Zoledronic Acid>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/zoledronic-acid (geraadpleegd op 2023-10-27)
49. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-27)
50. **Cummings S. R. ; Ettinger B. ; Delmas P. D. ; Kenemans P. ; Stathopoulos V. ; Verweij P. ; Mol-Arts M. ; Kloosterboer L. ; Mosca L. ; Christiansen C. ; Bilezikian J. ; Kerzberg E. M. ; Johnson S. ; Zanchetta J. ; Grobbee D. E. ; Seifert W. ; Eastell R. ; Lift Trial Investigators**, *The effects of tibolone in older postmenopausal women*, N Engl J Med, 2008, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18703472
51. **Dynamed**, *Osteoporosis in Men>Management>Medications>Bisphosphonates>Efficacy of Bisphosphonates>Alendronate*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-men#TOPIC_PVG_ZQ5_DGB (geraadpleegd op 2023-10-27)
52. **Dynamed**, *Osteoporosis in Men>Management>Medications>Bisphosphonates>Efficacy of Bisphosphonates>Risedronate*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-men#TOPIC_VLM_4S5_DGB (geraadpleegd op 2023-10-27)
53. **SKP**, *SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN Prolia* (geraadpleegd op 2024-12-20)
54. **MacLean Catherine ; Newberry Sydne ; Maglione Margaret ; McMahon Maureen ; Ranganath Veena ; Suttorp Marika ; Mojica Walter ; Timmer Martha ; Alexander Alicia ; McNamara Melissa ; Desai Sheetal B ; Zhou Annie ; Chen Susan ; Carter Jason ; Tringale Carlo ; Valentine Di ; Johnsen Breanne ; Grossman Jennifer**, *Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis.*, Ann Intern Med, 2008, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087050
55. **Dynamed**, *Osteoporosis in Men>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-men#MEDICATIONS (geraadpleegd op 2023-10-27)
56. **BMJ Best Practice**, *Paget's disease of bone>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/525/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-27)
57. **Dynamed**, *Calcium carbonate > Medication Safety > Precautions*, 2025, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/calcium-carbonate#GUID-EC10474C-E366-4C49-A3BC-1A2B552FE147
58. **Dynamed**, *Osteoporosis in Postmenopausal Women>Management>Medications>Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)>Raloxifene>Efficacy of Raloxifene*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoporosis-in-postmenopausal-women#TOPIC_LKS_HC4_KNB (geraadpleegd op 2023-10-27)
59. **Dynamed**, *Dibotermin Alfa>Dosing/Administration>Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/dibotermin-alfa (geraadpleegd op 2023-10-27)
60. **Dynamed**, *Osteoarthritis (OA) of the Knee>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/osteoarthritis-oa-of-the-knee#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2023-10-30)